FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 928

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MASSIN Jean-Pierre

Né le 3 Octobre 1931, à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

LES GYNECOMASTIES.

ETUDE ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE A PROPOS DE 110 OBSERVATIONS.

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e^
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MASSIN Jean-Pierre

Né le 3 Octobre 1931, à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

LES GYNECOMASTIES.

ETUDE ETIOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE A PROPOS DE 110 OBSERVATIONS.

Président : Mr. J. DECOURT, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI[e]
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN : ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut.

Ier ASSESSEUR : ..... Jean VERNE
2me ASSESSEUR : ..... Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biophimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

MM.

chirurgie (Lariboisière) ..... N...
Histologie ..... VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON (P.)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale ..... PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie) ..... FASQUELLE (R.)
Parasitologie ..... GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale ..... HUGUIER (J.)
Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
Physiologie ..... (BINET (L.)
(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)
Physique médicale ..... (DOGNON (A.)
(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N...
Thérapeutique ..... CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P.)
(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Embryologie ..... TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M.)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... PARROT (J.)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Pitié ..... CORDIER (G.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..... MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) ..... CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Boucicaut ..... LENEGRE (J.)
(Broussais ..... SOULIE (P.)
(Cochin ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch(Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Médecine	MM. (BOUR (H.) (LHERMITTE (F.) (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (C.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (Pr. s. ch. (ABELANET (R.) (BUSSER (F.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.), M. conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU (Et.) (M. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.-Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G. (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.), Pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

MM.

Parasitologie ..... (GOLVAN (Y.)
(LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale ..... (BARCAT (J.)
(BINET (J.-P.)
(CAUCHOIX (J.)
(CERBONNET (G.)
(CHATELIN (C.-L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GARBAY (M.)
(GARNIER (H.)
(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
(GERMAIN (A.)
(LATASTE (J.)
(LEVEQUE (B.)
(LOYGUE (J.)
(MERCADIER (M.)
(NATALI (J.)
(PELLERIN (D.)
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale ..... (BENHAMOU (J.-P.)
(BERTHAUX (P.)
(BOIVIN (P.)
(CROSNIER (J.)
(HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.)
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(RICHET (G.)

Pathologie médicale ..... (AUSSANNAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)

MM.

Pathologie médicale (COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J.)
(FRITEL (D.)
(HENNEQUET (A.)
(HIMBERT (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAROCHE (Cl.)
(LESOBRE (R.)
(MACREZ (C.)
(MOREAU (L.)
(NICK (J.)
(ROYER (P.)
(TOURNEUR (R.)
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture (JOSEPH (R.)
(LAFOURCADE (J.)
(LEPERCQ (G.)
(MANDE (R.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(ROSSIER (A.)
(VIALATTE (J.)

Pharmacologie (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie (BARRES (G.)
(DEJOURS (P.)
(DURAND (J.)
(GIRARD, M. conf.
(HUGELIN (A.)
(SCHERRER (J.)

Physique médicale (CHANTEUR (J.)
(GOUGEROT (L.), M. conf.,
(Pr. s. ch.
(GREMY (F.), M. conf.
(MILHAUD (G.)
(PELLERIN (P.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.), M. conf.

Pneumo-phtisiologie (KREIS (B.)
(MEYER (A.)
(RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.), (M. conf. agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

le Professeur F. RATHERY

Membre de l'Académie de Médecine

A LA MÉMOIRE DE MON ARRIÈRE GRAND-PÈRE

A. MASSIN

Médecin de campagne

Je souhaite garder vivants
leur souvenir et leur exemple.

A MA FEMME

A MES ENFANTS , Jean-Claude et Yves

A MES PARENTS

A MES ONCLES ,

le Professeur F.P. MERKLEN

le Docteur M. RATHERY

Qui m'ont fait aimer mon métier et m'ont aidé à l'apprendre.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Professeur J. DECOURT

Professeur de Clinique Endocrinologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

A qui je dois le choix de cette thèse et les observations qui la composent.

En remerciement pour tout ce qu'il m'a fait apprendre.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

Docteur L. AUROUSSEAU

Professeur M. DEROT

Professeur J. LENEGRE

Professeur A. LEMAIRE

Professeur R. GARCIN

Professeur R. CACHERA

Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Externat et Internat

Professeur Julien MARIE

Docteur H.P. KLOTZ

Internat

Docteur L. ROUQUES

Docteur E. AZERAD

Professeur Gilbert DREYFUS

Docteur A. NETTER

A TOUS CEUX

avec qui j'ai eu la chance de travailler

pendant mon Internat

A. PASSELECQ

J. ISRAEL

J. LUBETZKI

J.P. MICHARD

J.L. de GENNES

B. LEVEQUE

J. SEBAOUN

M. ZARA

H. CHIMENES

J. AVRIL

Mme A. NETTER

P. LUMBROSO

INTRODUCTION

Les gynécomasties peuvent être définies comme une hyperplasie non tumorale des tissus mammaires de l'homme, comportant à un degré variable un développement exagéré des éléments glandulaires.

Cette définition élimine évidemment tout ce qui concerne la femme et la petite fille, les tumeurs et les adipomasties (faux seins graisseux).

Il nous paraît également nécessaire d'écarter les états comportant un trouble de la différenciation sexuelle (hermaphrodismes et pseudo-hermaphrodismes, syndrome du testicule féminisant), car ils posent des problèmes très particuliers et dans un contexte clinique entièrement différent.

Les gynécomasties ainsi définies possèdent, en effet, un certain nombre de caractères communs, tant cliniques qu'histologiques, qui en font une véritable entité pathologique. Elles relèvent cependant d'étiologies extrêmement variées dont l'action pathogénique est très malaisée à établir.

Si la notion d'un excès d'oestrogènes explique un certain nombre de gynécomasties thérapeutiques ou par tumeur, il faut bien reconnaître qu'elle manque la plupart du temps.

On a cherché à garder aux oestrogènes un rôle prédominant en faisant intervenir la baisse simultanée des androgènes, effectivement présente dans un certain nombre de cas. Mais cette notion est encore loin de fournir une explication suffisante dans de

très nombreux cas.

Actuellement, on tend à attribuer de plus en plus un rôle déterminant à l'action directe de l'hypophyse. Cette hypothèse est certainement plus capable d'expliquer la maladie dans ses grandes lignes. Il lui manque encore des bases expérimentales suffisantes.

Au cours de cette étude, nous nous efforcerons de faire le point des connaissances actuelles sur ce sujet.

Après un bref rappel de l'aspect normal de la glande mammaire dans l'espèce humaine,

- nous étudierons les données expérimentales du déterminisme de la croissance mammaire chez l'animal ;

- nous rappellerons les caractères généraux des gynécomasties, pour insister tout particulièrement sur l'étude étiologique qui constitue l'essentiel de notre travail.

- Nous rapporterons, au fur et à mesure, les observations que nous avons étudiées.

- Nous terminerons par l'examen des principales théories pathogéniques qui peuvent être envisagées, et par quelques considérations thérapeutiques.

C H A P I T R E I

GENERALITES SUR LA GLANDE MAMMAIRE DANS L'ESPECE HUMAINE

Avant d'aborder l'étude proprement dite des gynécomasties, il convient de rappeler très brièvement les principales données physiologiques concernant les glandes mammaires : anatomie, histologie et croissance normale.

A)- ANATOMIE ET HISTOLOGIE.

1°)- Chez la femme.

La glande mammaire est une glande en grappe, dont l'architecture lobulée s'organise autour de l'arborisation des canaux galactophores.

L'aréole est une zone cutanée circulaire, caractérisée par sa pigmentation et la présence de glandes sébacées hypertrophiées qui font saillie à sa surface (tubercules de Morgagni). Elle est renflée en son centre par le mamelon, lui-même percé à son sommet de 15 à 20 orifices : les pores galactophoriques.

Près de leur orifice, les galactophores sont dilatés en ampoules ; ils se ramifient ensuite en canalicules de plus en plus fins et nombreux, pour

aboutir finalement aux éléments secréteurs : les acini.

Un conjonctif dense de type fibroïde sépare ainsi les lobes, au nombre de 8 à 24, eux-mêmes subdivisés en lobules.

Le tissu adipeux constitue une grande part du volume du sein en se développant non seulement en périphérie de la glande (sous la peau et derrière le sein), mais aussi entre les éléments glandulaires.

L'analyse histologique d'un élément glandulaire montre, du centre à la périphérie :

- un épithélium cylindrique bistratifié pour les canaux, unistratifié à cellules cubiques pour les acini ;

- une couche de cellules myoépithéliales étoilées et contractiles qui joueraient un rôle actif dans l'expulsion du lait ;

- une membrane basale mince, difficile à voir ;

- un tissu conjonctif péri-acino-canaliculaire, distinct du tissu conjonctif de soutien, car beaucoup plus lâche. C'est le tissu du manteau, de Berka, solidaire des remaniements physiologiques et pathologiques du tissu épithélial.

2°)- Chez l'homme.

Aréoles et mamelons sont moins développés.

Les glandes mammaires ne sont pas palpables. Elles existent pourtant à l'état rudimentaire, sous forme de canaux galactophores très fins, à peine ramifiés, dont quelques-uns, tout au plus, peuvent se terminer par une ébauche d'acinus.

Ces éléments sont noyés dans un tissu conjonc-

tif très abondant par rapport à la quantité de tissu glandulaire. On y distingue, comme chez la femme, un conjonctif lâche (manteau) et un conjonctif dense. Il n'y a pas de tissus adipeux dans la glande.

La vascularisation et l'innervation sont celles de la région cutanée correspondante et dépendent donc d'un ou plusieurs paquets vasculo-nerveux intercostaux (4me, 5me et 6me).

B)- DEVELOPPEMENT NORMAL DES GLANDES MAMMAIRES.

1°)- Période commune aux deux sexes.

Embryologie.- Dérivés ectodermiques, les glandes mammaires sont formées à partir de deux crêtes mammaires, développées initialement des régions axillaires aux régions inguinales. Sur cette crête, apparaît, vers le troisième mois, la saillie des points lactés. De tout ce système, il ne persistera que deux points lactés. Ils se déprimeront à leur sommet pour s'invaginer en une poche dont le fond s'épaissit (plaque de Langer) ; ainsi se constituent les ébauches mammaires. Des cordons épithéliaux s'en détachent, donnant naissance aux galactophores qui vont progressivement s'allonger et se ramifier.

La glande mammaire foetale ne contient guère d'acini qu'à l'état d'ébauche (bourgeons terminaux).

Période néonatale.- Dans la première semaine de la vie, apparaît souvent une poussée d'hyperplasie mammaire, durant une ou plusieurs semaines. Les glandes peuvent atteindre 1 à 2 cm. de diamètre et même secréter une substance lactescente (lait de sorcière). Cette poussée mammaire néonatale est si fréquente qu'on ne peut lui accorder de valeur pathologique. Son mécanisme n'est pas bien connu. Il est classique de l'attribuer aux oestrogènes maternels.

Mais cette explication n'est pas entièrement satisfaisante, en raison du temps de latence qui précède en général la poussée mammaire.

Il est possible qu'on doive faire intervenir les sécrétions endocriniennes du nouveau-né, mises en jeu à la naissance après disparition de l'action des hormones placentaires. C'est ainsi qu'on a pu attribuer (NELSON) la sécrétion lactée à la prolactine de l'enfant lui-même.

Chez l'enfant, la glande reprend un état quiescent. Elle continue très lentement à grandir par prolifération des canaux, mais reste impalpable sous une aréole dépigmentée au mamelon à peine dessiné.

3°)- Chez la femme.

La puberté.- Le développement des glandes mammaires constitue une des premières manifestations de la puberté, précédée seulement de l'élargissement du bassin (8 ans) et une lente élévation des 17-cétostéroïdes urinaires (9-10 ans).

La croissance mammaire débute en moyenne vers 11 ans, en même temps qu'apparaissent les premiers poils sur les grandes lèvres. Elle précède généralement de 1 an à 18 mois les premières règles.

On attribue habituellement la poussée mammaire aux premiers oestrogènes ovariens. Cependant, leur taux est alors extrêmement faible ; les gonadotrophines sont d'ailleurs encore indosables.

Il n'est donc pas impossible que la croissance mammaire ne soit pas alors en partie sous la dépendance directe de l'hypophyse.

Le cycle menstruel entraîne d'importantes modifications cycliques des glandes mammaires.

La deuxième moitié du cycle est marquée par un plein développement des acini avec une basale nette et un aspect lobulaire bien marqué. Cette phase correspond au maximum de la sécrétion ova-

rienne aussi bien pour la progestérone que pour la folliculine.

Avec le début des règles, commence une période d'involution relative. L'architecture lobulaire est moins distincte, les acini hypoplasiques. ROSENBERG va jusqu'à dire qu'ils disparaissent complètement, mais cette notion est très discutée. Cette période correspond à une sécrétion presque purement oestrogénique de l'ovaire, ce qui conduit à attribuer à la progestérone le rôle déterminant dans la croissance des acini.

La grossesse s'accompagne précocement de modifications importantes, accentuant et prolongeant l'aspect de la deuxième moitié du cycle. En outre, apparaîtront sur l'aréole les tubercules de Montgomery, véritables petites glandes mammaires accessoires.

Dans une première phase de quatre mois (cinétogène), la glande est le siège d'une congestion marquée et d'une prolifération intense des éléments glandulaires, en particulier des acini.

Dans une deuxième phase (colostrogène), les cellules acineuses, sans augmenter en nombre, prennent un aspect secrétoire.

Après l'accouchement, la lactation n'apparaît qu'après un certain temps de latence pendant lequel existe seulement une sécrétion de colostrum.

La glande devient alors entièrement fonctionnelle. La sécrétion est holomécocrine, c'est-à-dire que la cellule acineuse sacrifie tout son pôle apical chargé de sécrétion et le régénère ensuite.

Le déclenchement de la sécrétion est attribué à la sécrétion hypophysaire de prolactine sous l'influence d'incitation diencéphalique.

On attribue l'absence de sécrétion pendant la grossesse à l'action inhibitrice des taux élevés d'oestrogènes d'origine placentaire.

A la ménopause, la glande mammaire s'involue progressivement, canaux et acini prenant souvent un aspect dilaté, pseudo-kystique.

On attribue cette involution à la carence d'hormones ovariennes.

3°)- Chez l'homme.

La période pubertaire s'accompagne avec une grande fréquence d'une hyperplasie mammaire.

Dans une étude récente, NYDICK et coll. ont étudié systématiquement 1.890 adolescents normaux, certains plusieurs fois. Sur un total de 2.369 examens, ils trouvent une gynécomastie dans 38,7 % des cas. Il s'agit d'ailleurs souvent de toutes petites gynécomasties perceptibles à la seule palpation, qui régressent en moins de deux ans trois fois sur quatre.

On se trouve donc devant un fait très général, et certains auteurs comme WILKINS n'hésitent pas à considérer la gynécomastie comme un fait constant à la puberté.

On peut très bien admettre que cette hyperplasie pubertaire puisse revêtir trois degrés :

- infraclinique, qui pourrait déceler l'histologie ;

- clinique : petite poussée éphémère sans signification particulière ;

- pathologique : gynécomasties importantes ou durables, que nous retiendrons principalement dans cette étude.

CHAPITRE II

DETERMINISME DE LA CROISSANCE MAMMAIRE CHEZ L'ANIMAL

On peut diviser la croissance mammaire complète en trois étapes qui exigent chacune un déroulement normal du ou des stades précédents :

- développement des canaux, assurant à la glande l'essentiel de son volume ;
- développement des acini ;
- sécrétion.

Nous nous limiterons, en pratique, à l'étude des deux premières étapes, car le caractère exceptionnel de la sécrétion dans les gynécomasties en fait un point très particulier qui n'intervient pas réellement dans le problème pathogénique d'ensemble.

La glande mammaire constitue un organe cible qui subit l'influence de la quasi-totalité des glandes endocrines, sans compter l'action directe du système nerveux.

On conçoit la complexité des interactions hormonales et la difficulté qu'il y a à établir le rôle propre de chaque facteur. En pratique, l'essentiel de la discussion réside dans l'évaluation du rôle respectif de l'hypophyse et des hormones périphériques.

Nous envisagerons successivement :

- l'action des facteurs endocriniens (non hypophysaires) sur les animaux ayant une hypophyse intacte ;

- l'action de ces facteurs en l'absence d'hypophyse ;

- l'action des facteurs hypophysaires ;

- le rôle respectif de l'hypophyse et des glandes périphériques ;

- le rôle du système nerveux.

o
o o

A)- ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS PERIPHERIQUES CHEZ LES ANIMAUX AYANT UNE HYPOPHYSE INTACTE.

1°)- Les oestrogènes.

Leur action a été étudiée principalement chez des animaux castrés ou parfois chez des animaux impubères.

L'action essentielle s'exerce sur les galactophores, dont la croissance se trouve stimulée avec apparition de nombreux bourgeons terminaux ou latéraux et prolifération de l'arbre canaliculaire.

Ce fait a été abondamment démontré chez le rat (59-64-2), chez la souris (38-18), le lapin (61-73-8).

Mais une action sur le développement des acini a pu être démontrée également, atteignant un degré variable selon les espèces.

Elle reste faible chez le rat où il est nécessaire d'employer des doses fortes et surtout prolon-

gées (64-2), chez le lapin (40) ; elle est plus nette chez le cobaye (9) et chez le singe (24).

Le phénomène est beaucoup plus marqué chez la chèvre et la vache, où l'on obtient par les oestrogènes un développement complet et une sécrétion lactée abondante. FOLLEY (24) cite une vingtaine de publications qui établissent amplement ces faits. Il est vrai que les conditions expérimentales y sont généralement moins rigoureuses et qu'on n'y peut exclure la participation de l'ovaire par l'intermédiaire d'une stimulation hypophysaire.

Dans tous les cas, il semble que ces effets sur les acini, qui généralement nécessitent des doses fortes, ne correspondent pas à un phénomène physiologique et que l'on doive limiter l'action physiologique des oestrogènes à la croissance des canaux dans la majorité des cas.

Les doses fortes s'accompagnent d'ailleurs :

- soit de phénomènes d'inhibition constatés notamment par GARDNER (25) chez la souris, le chien, le singe ;

- soit d'anomalies histologiques avec aspect dilaté pseudo-kystique des canaux, constaté chez le rat (17), le lapin (9-61) et la chèvre (15).

2°)- La Progestérone utilisée seule.

On considère généralement qu'elle ne peut agir en l'absence d'oestrogènes. C'est la conclusion des expériences de CURTISS (17) et de SMITH (64) chez le rat, de DAANE - LYONS (18) chez la souris, de LYONS - Mc GINTY (40) chez le lapin, de NELSON et de CHAMORRO chez le cobaye.

Cependant, certains auteurs, en utilisant des doses fortes et prolongées, obtiennent une action variable sur les acini et même sur les galactophores. Ce fait a pu être démontré chez le rat par SELYE (62), CHAMORRO (11) et AHREN (2), qui obtient un effet sur

les canaux au bout de 10 à 20 jours, un effet sur les acini au bout de 20 à 40 jours de traitement; des résultats analogues ont été constatés chez la souris (45-11), le cobaye (9), le singe (24).

S'il paraît exclu qu'il s'agisse là d'un processus physiologique, il est cependant intéressant de constater que la progestérone est susceptible, à elle seule, de déterminer une hyperplasie des galactophores, car on devra en tenir compte dans la pathogénie des gynécomasties.

3°)- L'association Oestrogènes - Progestérone.

Elle est considérée comme nécessaire et suffisante pour déterminer, en l'absence d'ovaire, un développement mammaire complet avec formation des acini.

Il existe, d'une part, une action préalable de ces oestrogènes qui sont nécessaires pour préparer la glande en y assurant d'abord une croissance normale des canaux.

Au stade proprement dit de la formation des acini, les deux hormones sont toutes deux nécessaires pour aboutir à un aspect normal.

Si tous les auteurs sont d'accord sur ce point, la discussion persiste quant au rôle respectif de chaque hormone.

S'agit-il d'une action proportionnelle au taux de progestérone, les oestrogènes n'agissant que par leur présence ? C'est ce qui est admis généralement (45).

S'agit-il, au contraire, d'une simple action permissive de la progestérone ? La réponse serait alors plus directement fonction du taux des oestrogènes. C'est ce que soutiennent notamment SMITH-RICHTERICH (66).

Il n'est pas possible de conclure formellement, et la plupart des travaux aboutissent seulement à la notion d'un taux optimum pour chaque homme : taux en deçà et au-delà desquels la réponse est moindre.

Il semble toutefois que le taux des oestrogènes puisse varier dans d'assez larges limites sans beaucoup modifier la réponse.

A titre d'exemple, les chiffres généralement trouvés chez le rat sont voisins de 5 mg. de progestérone et de 1 µg d'oestrone (39-31-2).

Des résultats analogues ont été obtenus chez la souris (18), le lapin (73-61), le cobaye (9).

Un dernier argument en faveur du rôle physiologique de l'association oestrogène - progestérone peut être tiré de l'action favorable de la progestérone sur les anomalies histologiques créées par les oestrogènes à forte dose.

4°)- Les androgènes.

Une expérience intéressante de Mc EVEN, SELYE, COLLIP (41) démontre le rôle du testicule sur le développement mammaire du rat : on sait que, chez le rat, les glandes mammaires ne sont pas complètement atrophiées et présentent notamment une nette poussée pubertaire. Par castration, ces auteurs obtiennent, selon l'âge, soit une absence de développement pubéral, soit l'involution d'une glande déjà développée. Toutefois, il n'est pas certain que ce soient les androgènes testiculaires qui interviennent.

On a pu, par ailleurs, démontrer une action certaine des androgènes chez le rat. Ils provoquent:

- d'une part, un certain degré d'épaississement et de dilatation des canaux (7) ;

- d'autre part (et c'est généralement l'action la plus apparente), une prolifération des acini et un

processus secrétoire (63-49).

Cette dernière action paraît bien être sous la dépendance non pas de l'action directe de la testostérone sur la glande mammaire, mais d'une sécrétion hypophysaire réflexe de prolactine. Ce sont les conclusions auxquelles aboutissent REECE - MEXNER (59) et plus récemment PASTEELS (50).

Le rôle des androgènes dans les autres espèces paraît variable. S'ils paraissent avoir une action analogue chez la souris (38), pour BENGTSSON - NORGREN (8) l'action dépendrait essentiellement de l'aspect histologique de la glande selon les espèces, la testostérone agissant sur les tissus normalement présents chez le mâle, c'est-à-dire :

- les canaux pour le cobaye et la souris,
- les acini pour le rat et le singe,

avec une action nulle ou seulement dystrophique chez le lapin.

5°)- L'association d'oestrogènes et d'androgènes.

Son étude présente un très gros intérêt théorique pour la compréhension des gynécomasties.

Elle devrait permettre notamment d'établir si l'insuffisance androgénique constitue réellement un facteur favorisant à l'hyperplasie mammaire d'origine oestrogénique. Malheureusement, les expériences sont encore trop peu nombreuses sur ce sujet et ne paraissent pas suffisamment démonstratives.

L'action sur les acini :

On a vu, plus haut, l'action nette de la testostérone sur les acini et la sécrétion.

On a constaté (8), chez le lapin et le singe, une action "progesterone like" de petites doses de testostérone en synergie avec les oestrogènes. Cette

action n'est d'ailleurs pas superposable à celle de la progestérone, puis la testostérone s'avère incapable de corriger les aspects dystrophiques créés par les oestrogènes ; elle les aggrave plutôt.

En outre, on a vu que l'action sur les acini de la testostérone était attribuée à une stimulation hypophysaire.

L'action sur les canaux :

Elle nous intéresse plus directement.

Chaque hormone possède une action propre :

- allongement et ramification pour les oestrogènes ;
- épaississement et dilatation pour les androgènes.

Dans quelle mesure l'association de testostérone peut-elle inhiber l'action des oestrogènes ?

Nous avons retrouvé deux publications seulement à ce sujet :

- SMITH - RECHTERICH (66) retrouvent, chez le cobaye mâle intact, une sensibilité moindre aux oestrogènes que chez la femelle castrée (mais doit seulement y voir l'influence des androgènes).

- BENGTSSON - NORGREN (8) retrouvent, chez la souris et le lapin, une action dépressive des androgènes, tandis qu'ils ne retrouvent pas de modification chez le cobaye et le singe.

6°)- Les corticoïdes surrénaux.

Ils sont loin d'avoir un rôle aussi important que les hormones précédentes, mais leur pouvoir mammotrope est cependant bien établi chez le rat.

Les expériences de surrénalectomie donnent des résultats contradictoires certains. BUTCHER, REECE,

LEONARD auraient observé une stimulation de la croissance canaliculaire. En fait, la plupart des auteurs estiment que la surrénalectomie aboutit à un certain degré d'atrophie mammaire (14-71-30). Pour LYONS, LI, JOHNSON (39), la surrénale, sans être réellement indispensable à l'action des hormones mammotropes, est cependant nécessaire à un développement normal.

L'action du pouvoir mammotrope des corticoïdes surrénaux a porté essentiellement sur la désoxycorticostérone, à la suite de la publication de cas de gynécomastie chez des addisonniens traités par la DOCA.

SMITH, BRAVERMAN (65) ont montré que la DOCA possédait un double potentiel mammotrope :

- Oestrogene-like (stimulation des canaux par injection de DOCA seule), mais action incomplète, car l'association de DOCA et de progestérone ne permet pas d'agir sur les acini.

- Progesterone-like (légère stimulation des acini par association DOCA-oestrogènes).

Une action mammotrope a pu être également démontrée pour d'autres hormones surrénaliennes ou leurs dérivés synthétiques (39) ; il est remarquable de constater que les corps à action électrolytique soient plus fortement mammotropes. C'est ainsi que COWIE, LYONS (16) montrent que le 9 α fluoro-cortisol est nettement plus efficace que l'association Cortisol-DOCA.

7°)- Les hormones thyroïdiennes.

Le rôle de la thyroïde paraît relativement accessoire. LYONS, LI, JOHNSON (39) pensent même qu'il est pratiquement nul. En tout cas, les résultats expérimentaux sont peu cohérents.

Chez le rat, il semble qu'on puisse reconnaî-

tre deux actions de la glande thyroïde :

- Une action positive sur le développement des canaux. Les expériences de thyroïdectomie (34-67) ou l'emploi d'antithyroïdiens de synthèse tels que le Thiouracile (30) modifient l'aspect des canaux qui deviennent plus larges et épais, mais plus courts. Cet effet est corrigé par la thyroxine.

- Une action négative sur le développement des acini. Les expériences de thyroïdectomie (12-67) ou l'emploi d'antithyroïdiens de synthèse (12) permettent d'observer une hypertrophie relative des acini.

Ces résultats ont été confirmés chez des rats hypophysectomisés (22-29).

On pourrait donc conclure que, chez le rat, la glande thyroïde, tout en ayant un certain pouvoir inhibiteur sur le développement des acini, serait nécessaire pour assurer une croissance normale des canaux.

Les expériencez chez d'autres animaux sont beaucoup plus rares : chez la souris, on observerait (46) une action inverse de la thyroxine qui favoriserait, au contraire, le développement des acini.

8°)- En conclusion :

On peut classer les hormones périphériques en trois catégories :

1)- Les hormones vérotablement mammotropes, qui sont les oestrogènes et la progestérone. Elles paraissent contrôler en quasi-exclusivité la croissance mammaire (étant entendu que l'hypophyse est intacte).

2)- Les hormones possédant un faible pouvoir mammotrope, qui sont les androgènes et les corticoïdes surrénaux (principalement les "minéralo"-corticoïdes). Leur rôle physiologique paraît faible, mais

elles possèdent une action à doses fortes.

3)- Les hormones thyroïdiennes, dont l'action est discutée. Elle se limite à un rôle plus ou moins favorisant, mais ne possèdent pas une action propre sur la croissance.

o o

B)- ACTION DES FACTEURS MAMMOTROPES EN L'ABSENCE D'HYPOPHYSE.

Cette action a été étudiée particulièrement pour les facteurs mammotropes majeurs (oestrogènes et progestérone).

1°)- Les hormones ovariennes.

Leur action ne peut s'exercer chez les animaux hypophysectomisés. Cette notion classique garde toute sa rigueur.

En dehors des expériences anciennes de RUSSIAN (1932) et de FREUD, DE JONGH (1935), tous les auteurs s'accordent pour dénier toute action aussi bien à la progestérone (2) qu'aux oestrogènes (60-57-35-2-16). La persistance de résidu hypophysaire minime suffit d'ailleurs à fausser l'expérience en faisant apparaître l'action mammotrope (6).

Cependant, LEONARD (33), après avoir vérifié à l'autopsie la réalité des hypophysectomies, conclut qu'il est possible d'obtenir une action avec des oestrogènes à condition que l'animal soit jeune au moment de l'hypophysectomie (rat de poids inférieur à 70 g) et que l'expérience soit conduite dans les plus courts délais après hypophysectomie.

2°)- La testostérone.

Son action en l'absence d'hypophyse est niée par beaucoup d'auteurs (42-49-58-35).

D'autres notent seulement un ralentissement de l'involution mammaire si la testostérone est donnée aussitôt après l'hypophysectomie (REECE, LEONARD).

En réalité, si le volume de la glande ne paraît pas, en effet, modifié, l'étude histologique fait apparaître une action certaine sous forme d'un épaississement des canaux par hyperplasie et hypertrophie des cellules épithéliales, d'une augmentation du diamètre des tubes avec présence dans la lumière de débris de cellules épithéliales (33-5-7).

o o

C)- ACTION MAMMOTROPE DES HORMONES HYPOPHYSAIRES.

Les expériences que nous venons de citer démontrent la nécessité d'une fonction hypophysaire pour assurer la croissance des glandes mammaires ; cependant, le mode d'action de l'hypophyse reste encore très discuté.

Agit-elle indirectement par le contrôle qu'elle exerce sur les glandes périphériques et le métabolisme ?

Ou bien secrète-t-elle une ou plusieurs stimulines agissant directement sur le récepteur mammaire ?

Il semble que les deux phénomènes coexistent.

1°)- Action indirecte.

Elle a été récemment démontrée chez le rat, chez

qui on a pu lever l'effet inhibiteur de l'hypophysectomie par administration de thyroxine, cortisone et insuline.

DONOVAN et JACOBSON (21-22) obtiennent un résultat partiel en associant aux hormones ovariennes de la thyroxine avec ou sans cortisone.

Les expériences utilisant l'insuline sont les plus démonstratives. AHREN et ETIENNE (6), AHREN (2) utilisent des doses croissantes atteignant 48 unités par jour, ce qui est vraiment considérable chez des rats, hypophysectomisés par surcroît. L'oestrone produit une croissance nette des galactophores, mais le développement des acini par l'association oestro-progestative est moins marqué.

Comment expliquer cette action si remarquable de l'insuline ? Il paraît difficile d'admettre que cette hormone possède un pouvoir mammotrope spécifique. Il est plus vraisemblable qu'elle agit seulement en permettant l'entrée du glucose dans les cellules.

L'action de l'insuline trouve deux adjuvants :

- les hormones cortico-surrénales, qui permettent de prolonger la survie après hypophysectomie et d'augmenter la résistance à l'hypoglycémie ;

- la suralimentation forcée, qui a permis à AHREN d'augmenter les effets de l'insuline ; cependant, ce facteur nutritionnel ne saurait être qu'un facteur adjuvant, puisqu'on n'a jamais pu obtenir de résultat par la suralimentation simple, sans insulinothérapie.

On peut ainsi concevoir l'action inhibitrice de l'hypophysectomie comme dépendant principalement de la réduction globale des métabolismes et surtout du métabolisme hydrocarboné. L'influence de la baisse réflexe de sécrétion insulinique serait déterminante.

2°)- Action directe.

Elle a été largement démontrée par un grand nombre d'expériences. La nature précise des hormones mammogènes reste l'objet de discussions, car il est très difficile d'affirmer la pureté d'un extrait hypophysaire.

Parmi les hormones déjà connues, il semble qu'on puisse exclure d'emblée le rôle de la T.S.H. et de l'A.C.T.H. qui n'agissent que sur leurs "glandes cibles".

Les gonadotrophines n'ont pas non plus d'action directe sur la glande mammaire (42-57-23-21).

Il reste la prolactine et la somatormone, dont la fonction mammotrope est bien établie.

a)- La prolactine.

Si l'on met à part l'action de la prolactine sur la sécrétion lactée que nous avons volontairement écartée de cette étude, on peut reconnaître à cette hormone deux modes d'action :

- une action indirecte, par l'intermédiaire de la progestérone dont elle permet la sécrétion ;

- une action directe sur le développement des acini en synergie avec les oestrogènes et la progestérone.

LYONS, LI, JOHNSON (39), AHREN (5), COWIE et LYONS (16) obtiennent, chez des rats castrés hypophysectomisés, un aspect quasi gravide des glandes mammaires en associant ces trois corps. DAANE et LYONS (18) obtiennent des résultats voisins chez la souris.

Il est donc permis de penser que la prolactine constitue bien le facteur hypophysaire responsable

de la croissance des acini. Il convient toutefois de remarquer que la prolactine employée seule n'a qu'une action limitée. AHREN (5) obtient seulement quelques bourgeonnements et une légère sécrétion.

D'autre part, elle ne paraît pas avoir d'action déterminante sur la croissance des canaux. Si on note, dans certaines expériences, un allongement des galactophores, c'est toujours associé à une prolifération intense des acini. Nous soulignons ce fait, car il plaide contre un rôle éventuel de la prolactine dans le déterminisme des gynécomasties.

b)- La somatormone.

Elle a fait l'objet d'un certain nombre de travaux récents qui lui accordent un rôle majeur dans la croissance des galactophores. L'association oestrogènes - somatormone a été utilisée avec succès chez les rats castrés hypophysectomisés (47-57). Plus récemment, LYONS, LI et JOHNSON (39) estiment qu'avec 2 mg. de S.T.H. et 1 µg. d'oestradiol, ils obtiennent chez le rat une croissance normale des canaux. COWIE et LYONS (16) démontrent que la S.T.H. est indispensable à la croissance des canaux.

Comme pour la prolactine, cette action paraît très faible lorsque l'hormone est employée seule ; ni NATHANSON, SHAW, FRANSEN (47), ni AHREN (5) ne la retrouvent ; par contre, LYONS, LI et JOHNSON (39) obtiennent une réponse par l'emploi de doses plus fortes (2 mg) et par pellets.

Enfin, on notera que cette action s'exerce à peu près uniquement sur les galactophores. En associant la progestérone à la S.T.H., AHREN (5) ne peut obtenir d'effet sur les acini. C'est seulement en synergie avec la testostérone que la S.T.H. peut permettre un tel effet (58-5) ; il est peu probable qu'il s'agisse là d'un mécanisme physiologique.

Facteur nécessaire et suffisant pour remplir

le rôle de l'hypophyse dans la croissance des canaux, la S.T.H. pourrait apparaître comme une véritable mammotrophine. On doit cependant rester réservé, car on ne peut affirmer (lorsqu'on utilise une somatormone) que le produit utilisé est véritablement une hormone simple. Il s'agit, en règle, de polypeptides complexes dont certains éléments représentent le facteur somatotrope. Il serait abusif, dans ces conditions, d'attribuer aux radicaux "somatotropes" un effet de mammotrophine que, peut-être, ils ne possèdent pas.

c)- La recherche de mammotrophines spécifiques.

L'action mammotrope de l'hypophyse est-elle uniquement expliquée par ces deux hormones ? Somatotrope et prolactine rempliraient alors les fonctions des mammogènes I et II de TURNER.

Dans l'esprit de cet auteur, l'hypophyse jouerait un rôle déterminant dans la croissance mammaire en secrétant deux mammotrophines spécifiques, les mammogènes I et II, déterminant respectivement la croissance des canaux et celle des acini. De très nombreuses expériences, menées depuis 1935, ont effectivement fait la preuve d'une action de type I ou II avec des extraits hypophysaires de rat (28-56), de cobaye (26) ou de vache gravide (27-36-37-43-44-69).

Il serait tentant, dans ces conditions, d'attribuer à deux hormones déjà connues ces fonctions de "mammogènes".

Cependant, deux réserves s'imposent :

- Les expériences de TURNER et de son école font état d'une action isolée des hormones hypophysaires sans synergie avec les hormones ovariennes, ce qui suppose des corps plus actifs que la S.T.H. et la prolactine.

- D'autre part, comme nous venons de l'envisager, il n'est pas impossible que l'action attribuée,

soit à la prolactine, soit à la somatormone, ne soit pas en réalité le fait de polypeptides voisins de nature encore inconnue qui resteraient jusqu'ici indissociables de l'un ou l'autre de ces deux corps, dans des préparations encore insuffisamment purifiées.

Les derniers travaux de DAMM et TURNER (19-20) apportent, pour la première fois, un fondement expérimental solide à la théorie des mammotrophines spécifiques et leur importance nous semble primordiale.

Ils ont abouti, en effet, à l'isolement d'un corps hautement actif sur le développement des acini. Après avoir éliminé de cet extrait tous les autres facteurs hypophysaires connus, ces auteurs obtiennent notamment une fraction amorphe 223 fois plus active que la progestérone. La présence de 0,71 % de ce corps à l'état d'impureté, dans une préparation de prolactine, suffirait à expliquer son action sur les acini (tout en gardant à la prolactine son action sur la sécrétion qui n'est pas mise en doute).

Il est inutile d'insister sur l'importance théorique considérable de ces résultats dans le sujet qui nous occupe. On peut, en effet, devant ces résultats, supposer l'existence d'un corps analogue qui remplirait, vis-à-vis de la somatormone, le rôle de ce mammogène II vis-à-vis de la prolactine. Nous restons, bien sûr, dans le domaine des hypothèses, mais celle-ci serait très séduisante ; elle permettrait notamment d'expliquer pourquoi les gynécomasties sont, en réalité, si rares dans les acromégalies.

d)- En conclusion, l'action directe de l'hypophyse paraît s'exercer sous forme de mammotrophines spécifiques, dont la nature physico-chimique exacte est encore inconnue. Il est cependant probable qu'il s'agit, comme pour les autres hormones hypophysaires, de polypeptides.

Un facteur a déjà été osolé, qui paraît remplir le rôle attribué jusqu'ici à la prolactine (action sur les acini).

Nous pensons qu'un autre facteur doit exister, qui serait responsable de l'action sur les canaux considérée jusqu'ici comme celle de la somatormone. Ce facteur hypothétique serait capital à découvrir, car il constitue peut-être la clef qui nous permettrait d'élucider le mystère pathogénique des gynécomasties.

Il est vraisemblable que ces deux facteurs doivent être secrétés par les cellules éosinophiles de l'hypophyse, tout comme la prolactine et la somatormone.

o o

D)- MODE D'ACTION DES HORMONES MAMMOTROPES.

Un dernier point reste à discuter concernant le rôle respectif de l'hypophyse et de l'ovaire.

Deux théories s'opposent à ce sujet :

= La première attribue à la seule hypophyse une action réelle sur le récepteur mammaire, les hormones ovariennes n'intervenant que pour stimuler la production de mammotrophines.

Cette conception, principalement défendue par TURNER, s'appuie sur la possibilité d'action des mammotrophines employées seules, l'enrichissement de l'hypophyse en mammotrophine sous l'effet des oestrogènes (55-50-28).

= La seconde théorie admet l'existence d'une synergie des différents facteurs mammotropes au niveau même du récepteur.

Elle s'appuie sur les expériences déjà citées où l'on obtient par divers artifices une action mammotrope en l'absence d'hypophyse : ce qui attribue bien aux oestrogènes un pouvoir mammotrope indépendant.

FOLLEY (24) cite, en outre, à l'appui de cette thèse, une série d'expériences utilisant de faibles doses d'oestrogènes par voie percutanée. L'action ainsi obtenue reste limitée à la zone traitée sans modification des glandes voisines, donc sans effet par voie générale.

C'est cette deuxième théorie qui est la plus généralement admise.

o o

E)- RÔLE DU SYSTEME NERVEUX.

Il a fait l'objet de trop peu d'expériences pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions d'ensemble.

Nous pouvons cependant citer les expériences de COUJARD (13) ; il obtient notamment un développement asymétrique des glandes mammaires,

- soit par lésion d'un ganglion para-utérin (chez le cobaye) ; les acini se développent des deux côtés, mais beaucoup plus du côté de la lésion avec sécrétion abondante ;

- soit par lésion directe du diencéphale (plâtre, fil de nylon).

o o

F)- CONCLUSIONS.

1°)- Quel est le mécanisme physiologique de la croissance mammaire ?

Le développement des glandes mammaires comporte

deux étapes :

- d'abord, croissance en longueur des canaux par bourgeonnement terminal et développement de l'arborisation par bourgeonnement latéral ;

- puis, la glande ayant acquis son volume, développement des acini et de la structure lobulée.

Ces deux étapes paraissent exiger des conditions de nutrition optima qui ne peuvent être assurées qu'en présence d'hypophyse. Il faut une nourriture suffisante, un taux d'insuline suffisant, une sécrétion cortico-surrénalienne (en particulier, désoxycorticostérone) et plus accessoirement une sécrétion thyroïdienne (pour le premier stade seulement).

En dehors de ces facteurs, qui n'ont qu'un rôle adjuvant, interviennent les facteurs réellement déterminants :

- au premier stade : oestrogènes et un facteur hypophysaire voisin de la somatormone ;

- au deuxième stade : oestrogènes, progestérone et un facteur hypophysaire voisin de la prolactine, déjà partiellement isolé par DAMM et TURNER.

2°)- Quelles sont, en dehors de la croissance physiologique, les actions pharmacodynamiques possibles des différentes hormones sur des animaux intacts ?

- Pour les oestrogènes :

. action quasi exclusive sur les canaux avec dilatations pseudo-kystiques à doses fortes ;

. action faible et variable sur les acini.

- Pour la progestérone :

. action sur les acini, à condition qu'il

existe une quantité minima d'oestrogènes ;

. action possible sur les canaux à doses fortes.

- Pour la testostérone :

. action importante sur les acini et la sécrétion ;

. marquant une action dystrophique sur les canaux (élargissement, épaississement).

- Pour les corticoïdes surrénaliens :

. action faible sur les canaux.

- Pour la prolactine :

. action sur les acini et la sécrétion.

- Pour la somatormone :

. action principalement sur les canaux.

C H A P I T R E III

GENERALITES SUR LES GYNECOMASTIES

Les gynécomasties possèdent un certain nombre de caractères communs, quelle qu'en soit l'étiologie.

Les circonstances de l'examen sont variables et on opposera les gynécomasties-maladies, parfois volumineuses, qui constituent l'essentiel du tableau clinique, et les gynécomasties modérées ou discrètes, découverte d'un examen systématique.

Selon le mode de début, on peut de même opposer les formes de constitution progressive, qui, lorsqu'elles sont modérées et indolentes, ont pu rester ignorées du malade un certain temps, et, d'autre part, certaines formes de constitution rapide, en quelques jours, sans que rien vienne expliquer ce déclenchement subit.

A)- LES PRINCIPAUX ELEMENTS DU TABLEAU CLINIQUE seront recherchés systématiquement.

1°)- La sensibilité : C'est habituellement une simple gêne plutôt qu'une douleur, sensation pénible de tension qui vient alerter le malade et signale le début de la maladie, en particulier dans les formes à début rapide. Elle est un des premiers signes à disparaître lorsque l'affection régresse. Elle n'est pas constante.

2°)- Les modifications de l'aréole sont assez

précoces. Elles comportent un élargissement et un bombement de l'aréole en verre de montre, avec une exagération de la pigmentation et des tubercules de Morgagni.

Ces aspects sont communs dans les volumineuses gynécomasties, mais se voient aussi dans les petites, contribuant à donner un aspect féminin à un noyau mammaire peu volumineux.

L'existence de modifications aréolaires est probablement en rapport avec la forme de la glande : arrondie ou conique, elle fait saillir l'aréole, alors qu'elle reste invisible si elle est aplatie.

3°)- L'existence d'une sécrétion est exceptionnelle. Elle doit toujours être recherchée par pression de la glande, car elle comporte un mécanisme particulier.

4°)- Le palper s'attache à délimiter exactement la glande pour la différencier du tissu adipeux qui l'entoure et fournir des données précises sur son volume.

On reconnaît la glande par sa consistance nettement plus ferme, formant une masse homogène finement lobulée, située derrière l'aréole et centrée par elle.

On distingue ainsi, selon leur importance:

- les gynécomasties volumineuses, comparables en tous points à des seins féminins ;

- les gynécomasties modérées, qui peuvent être noyées dans la graisse ou au contraire saillir fortement chez des sujets maigres et musclés ;

- les gynécomasties minimes, simple disque perçu entre deux doigts.

On notera souvent une asymétrie qui va parfois jusqu'à l'unilatéralité stricte. Il semble que les gynécomasties droites soient un peu plus fréquentes.

5°)- L'intérêt de l'examen radiologique a été récemment souligné par AMALRIC et coll.-

La mammographie sans préparation fournit des images très nettes du parenchyme glandulaire, qui tranche par son opacité sur le tissu adipeux. Ces auteurs distinguent quatre aspects radiologiques.

1)- Aspect dendritique : le plus fréquent (50 %) : masse irrégulière à base large, au sein d'une graisse abondante.

2)- Aspect nodulaire : masse plus ramassée, arrondie, entourée de très peu de graisse.

3)- Aspect mixte.

4)- Aspect triangulaire, plus proche de l'aspect féminin.

Il est certain que les images radiologiques ont l'avantage de fournir des documents objectifs, surtout lorsque la glande mammaire est difficile à palper au sein d'une graisse abondante.

B)- L'EVOLUTION

se fait selon deux schémas opposés :

- soit rapidement régressive, ne laissant d'autre séquelle qu'un petit noyau ou disque fibreux à peine palpable ;

- soit évolution chronique, rebelle à toute thérapeutique, imposant une intervention chirurgicale.

Il semble que l'on puisse faire intervenir trois facteurs dans le déterminisme de l'allure évolutive :

1)- La notion d'une cause hormonale curable, dont la suppression amène habituellement une régression de la gynécomastie.

2)- La notion de volume de la glande : plus une gynécomastie est volumineuse et moins elle a de chances de régresser en totalité.

On pourra parfois obtenir une diminution de volume, mais pas de disparition complète.

3)- La notion d'ancienneté du trouble et de la durée d'action du processus causal.

En effet, les gynécomasties qui guérissent ne durent habituellement que quelques mois.

Lorsque la durée d'évolution dépasse deux ans, il ne faut guère espérer de régression.

On peut penser que, dans ces cas, il s'est constitué une hyperplasie prépondérante du conjonctif fibreux, dense, qui n'est plus capable de régression.

Signalons, en outre, l'existence de formes récidivantes, qui font intervenir parfois plusieurs étiologies successives chez le même malade. Elles impliquent un rôle déterminant du terrain.

C)- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

est généralement simple. Il est facile, le plus souvent par le palper, de discuter une simple adipomastie chez un obèse. Il s'agit cependant d'une erreur assez fréquente. Certes, il est remarquable de constater que la graisse s'accumule chez certains hommes avec prédilection dans cette région. Mais il ne semble pas qu'on puisse accorder actuellement, à ce fait, la signification d'un processus endocrinien.

Quant au diagnostic de tumeur du sein, il devra être évoqué notamment lorsque la tumeur perçue est excentrique ou frappe par sa dureté. En cas de doute, on n'hésitera pas à faire une exérèse biopsique.

D)- L'ASPECT HISTOLOGIQUE

est assez monomorphe. On peut dire que 99 % des cas montrent des aspects analogues.

D'une part, il existe toujours un très riche stroma fibreux, plus ou moins hyalin. Il est plus lâche au contact des formations épithéliales et plus riche en cellules et en fibres réticulées.

D'autre part, il existe des signes de prolifération canaliculaire : les images de canaux sont plus nombreuses, souvent plus larges, l'épithélium est épaissi, parfois plissé, avec des formations papillomateuses qui font saillie dans la lumière. L'existence de formations acineuses est tout à fait exceptionnelle et doit être imputable à des étiologies particulières (androgènes, progestérone, prolactine ou hyperoestrogénie massive).

Ces constatations histologiques sont d'un intérêt certain sur le plan pathogénique. Car, il faut rechercher les hormones responsables parmi celles qui ont un effet uniquement sur les galactophores. D'autre part, l'importance de l'hyperplasie du conjonctif est difficile à expliquer (influence hormonale directe ou phénomène d'induction au contact d'un tissu glandulaire hyperplasié).

C H A P I T R E IV

ETUDE ETIOLOGIQUE :
SELON LES CIRCONSTANCES PATHOLOGIQUES

Les gynécomasties ont été rapportées à un nombre très grand d'affections qui posent chacune des problèmes pathogéniques particuliers. Il est difficile de proposer une même explication aux gynécomasties des cirrhoses et de la maladie de Basedow, des cancers bronchiques et des traumatismes médullaires.

Il convient d'ailleurs de ne pas placer toutes les causes pathologiques sur le même plan. Certaines n'ont fait l'objet que de quelques observations dont l'authenticité est parfois malaisée à vérifier 20 ans ou 50 ans après leur publication. D'autres, au contraire, ont vu leurs observations se multiplier, confirmant la réalité de leur rôle étiologique.

Ces causes très disparates sont difficiles à classer. Le plan que nous avons adopté s'efforce de les réunir dans des cadres cliniques aussi homogènes que possible.

Nous n'envisagerons pas ici les gynécomasties pubertaires, qui sont étudiées au chapitre suivant.

GROUPE I, où la cause est manifeste, sinon fréquente, et où le mécanisme pathogénique peut être étudié sur des bases solides.

A)- Causes exogènes :

1°- Oestrogènes.
2°- Androgènes.
3°- Gonadotrophines chorioniques.
4°- Corticoïdes surrénaux.
5°- Vitamine D.
6°- Glucosides cardiotoniques.
7°- Médicaments psychotropes.
8°- Isoniazide.

B)- Tumeurs endocriniennes :

1°- Tumeurs féminisantes de la surrénale.
2°- Tumeurs à cellules de Leydig.
3°- Tumeurs d'origine germinale et dysembryomes.
4°- Tumeurs testiculaires de nature discutée.
5°- Tumeurs hypophysaires.

GROUPE II, dont le rôle étiologique est démontré par la fréquence des observations, mais où le mécanisme pathogénique demeure encore très hypothétique.

A)- Hypogonadisme :

1°- Hypogonadotrophique.

2°- Lésions testiculaires acquises (orchite, traumatisme).

3°- Lésions testiculaires constitutionnelles :

(- syndrome de Klinefelter,
(- cryptorchidie,
(- agénésie de la lignée séminale,
(- hypogonadisme idiopathique.

B)- Troubles nutritionnels :

1°- Obésité.

2°- Dénutrition.
3°- Affections hépatiques.

C)- Affections neurologiques :

1°- avec hypogonadisme,
2°- sans hypogonadisme apparent.

D)- Affections endothoraciques (autres que les dysembryomes) :

1°- Cancer bronchique,
2°- Tuberculose pulmonaire,
3°- Causes diverses.

E)- Hyperthyroïdie.

GROUPE III, réunissant des faits disparates et exceptionnels, et dont le rôle étiologique est parfois problématique.

A)- Endocrinopathies :

1°- Hypothyroïdie.
2°- Diabète.
3°- Maladie d'Addison.
4°- Hypercorticisme non tumoral.

B)- Traumatismes de la région mammaire.

C)- Lésions des organes génitaux sans hypogonadisme certain :

1°- Prostatectomie.
2°- Lésions testiculaires unilatérales.

D)- Affections diverses.

E)- Les gynécomasties apparemment isolées.

o
o o

G R O U P E I (A)

LES CAUSES EXOGENES

1°)- Les oestrogènes sont la cause thérapeutique la plus fréquente et la mieux connue depuis l'emploi des oestrogènes de synthèse à forte dose dans le traitement des cancers prostatiques. Les urologues, habitués à les constater, se bornent à noter la présence de gynécomastie sensible comme test d'efficacité du traitement. Il ne semble pas que l'importance de la gynécomastie soit en rapport avec l'intensité du traitement ; au contraire, il est habituel de noter au bout de quelques mois une stabilisation de l'état mammaire. FREY et LANG notent même, dans un cas, la régression de la gynécomastie malgré le maintien des doses fortes. De fait, on admet actuellement que l'élévation des doses d'oestrogènes, loin de favoriser l'apparition de gynécomastie, tendrait au contraire à en diminuer la fréquence. On évoque, à ce propos, le rôle freinateur des doses fortes sur l'hypophyse, alors que les doses moyennes seraient stimulantes. On en viendrait, ainsi, même à propos des gynécomasties par oestrogénothérapie, à donner à l'hypophyse un rôle primordial.

= Il nous paraît intéressant de rapporter l'étude d'une gynécomastie oestrogénique faite par GELLER et AMALRIC.

Il s'agit d'un homme atteint de cancer prostatique traité par 50 mg. par jour d'Hexoestrol, chez lequel on pourra remarquer, grâce à l'étude radiologique, l'évolution en deux temps de la gynécomastie.

Celle-ci apparaît dans le premier mois de traitement et forme d'abord un noyau ferme isolé. Puis, du premier au troisième mois, c'est le tissu graisseux qui se développe autour, sans que la glande elle-même se modifie notablement.

On peut suggérer deux mécanismes à ce fait : ou bien le tissu adipeux périmammaire est, lui aussi, sensible aux incitations hormonales, ou bien il se développe par induration au contact d'un tissu glandulaire hyperplasié.

L'étude histologique faite par les mêmes auteurs a l'intérêt de constituer une référence, pour juger du rôle éventuel des oestrogènes dans les autres gynécomasties.

L'aspect est, en fait, assez banal, avec l'abondance du tissu conjonctif et l'hyperplasie élective des galactophores présentant des dilatations kystiques. On notera cependant également la présence de quelques îlots acineux, ce qui ne surprendra pas outre mesure, sachant qu'un tel effet a été constaté expérimentalement chez l'animal.

= En dehors des gynécomasties thérapeutiques, il est intéressant de connaître la possibilité de gynécomastie par imprégnation oestrogénique accidentelle. Nous citerons, à ce propos :

- le cas de JUSTIN-BESANÇON, chez un homme travaillant dans un laboratoire à l'extraction des oestrogènes d'urines de femmes enceintes ;

- celui de FRENKEL, attribué à des transfusions massives de sang féminin ;

- enfin, les cas, rapportés il y a quelques années, de volailles traitées aux oestrogènes et dont les oeufs ou la viande avaient déterminé de véritables épidémies de gynécomasties.

- Nous rappellerons enfin que les transvertis poussent parfois leur mimétisme jusqu'à se traiter aux oestrogènes. Comme on sait qu'il s'agit, en règle générale, de sujets normaux au point de vue endocrinien, il serait vain, chez eux, de chercher une autre cause à leur gynécomastie lorsqu'ils en présentent, même lorsqu'ils nient l'emploi d'oestrogènes.

= Peut-on, même dans ces cas où l'oestrogène paraît une cause évidente, discuter du mécanisme de la gynécomastie ? Le rôle de l'hypophyse paraît relativement peu important puisqu'on observe plutôt une freination de son activité.

2°)- Les androgènes sont une cause beaucoup plus exceptionnelle de gynécomastie et qui paraît paradoxale. Il semble qu'on doive distinguer trois ordres de faits :

1)- L'aggravation d'une gynécomastie déjà existante, par un traitement androgénique. Des cas de ce genre ont été rapportés notamment par BYRON et KATZEN, avec le propionate de testostérone.

2)- L'apparition de la gynécomastie chez des sujets hypogonadiques, où le traitement androgénique paraît réellement déterminant.

Ce sont les cas les plus nombreux. Ils ont été rapportés notamment :

- par BYRON et KATZEN avec la méthyltestostérone ;

- par COURVOISIER et LABHART avec la testostérone propionate (Pérandrone) (1 cas d'anorchie congénitale) ;

- par DECOURT, DOUMIC et CAMBIEN avec de la testostérone propionate (1 cas d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique).

Nous en présentons une observation nouvelle :

OBSERVATION N° 1 :

Monsieur BER..., 38 ans, vient consulter pour un état eunuchoïde. Il a été opéré à 10 ans d'une cryptorchidie bilatérale et l'on pourrait évoquer sur cette notion un eunuchoïdisme primitivement testiculaire. Il a une grande taille : 1 m.89, un morphogramme typiquement eunuchoïde, un pénis minuscule,

une pilosité insuffisante, P2-A2-VO, des testicules à peine perceptibles, un pois à droite, douteux à gauche. En fait, on est surpris de trouver des gonadotrophines inférieures à 5 u.s..La selle turcique est minuscule, fermée.

La gynécomastie est de petite taille (une cerise), bilatérale ; découverte à l'examen, elle était méconnue du malade.

L'interrogatoire révèle l'existence d'un traitement androgénique depuis l'âge de 26 ans : implant de Stérandryl, puis, l'année précédente, pendant trois mois, de la Testostérone-Retard (Heptylate).

Dans ces cas, on doit certainement faire intervenir le rôle de l'hypogonadisme ancien qui constitue, comme on le verra plus loin, un terrain de choix pour l'apparition d'une gynécomastie.

3)- Les gynécomasties rapportées par LISSER et GORDAN, chez des adolescents non hypogonadiques, traités par la testostérone. Dans 5 cas sur 6, la gynécomastie est apparue. Il est vrai que, là encore, on doit faire une place importante au rôle du terrain, la proximité de la puberté constituant, à elle seule, une cause physiologique de gynécomastie.

Au total, il semble donc qu'on ne doive pas accorder une place trop importante à la testostérone dans les gynécomasties exogènes. Ces notions ont l'intérêt, cependant, de rendre sceptique sur l'efficacité thérapeutique des androgènes si souvent conseillés en cas de gynécomastie.

On est embarrassé pour expliquer leur rôle déclenchant :

- Action directe sur le tissu mammaire ? On sait qu'elle est possible, et la constatation de canaux dilatés et épaissis peut s'accorder avec ce que

l'on sait de l'action des androgènes chez l'homme.

- Action stimulante sur l'hypophyse ? Cela paraît peu vraisemblable, quand on sait que la testostérone stimule la sécrétion de prolactine qui réalise des aspects bien différents.

- Enfin, il ne s'agit pas d'une transformation de l'androgène injecté en une substance oestrogénique, puisque le médicament garde son effet virilisant alors même qu'apparaît la gynécomastie (COURVOISIER, DECOURT).

3°)- Les gonadotrophines chorioniques sont une cause non négligeable.

Certes, là encore, le rôle du terrain a aussi son importance.

- Le cas cité par HUGUENIN et AKOUN est un garçon de 13 ans, traité pendant 18 mois, pour ectopie testiculaire partielle.

- Les deux cas de DECOURT, DOUMIC et CAMBIER sont des eunuchoïdes hypogonadotrophiques.

Cependant, l'action des gonadotrophines paraît s'expliquer assez bien d'après l'étude de MADDOCK et NELSON sur une série de sujets traités pendant 7 à 9 semaines (à raison de 15.000 unités int. par semaine).

Ces auteurs notent une dissociation entre l'élévation des androgènes et celle des oestrogènes : alors que les oestrogènes augmentent de 4 à 16 fois, et cela pendant toute la durée du traitement, l'élévation des androgènes est plus faible (X 2) et moins prolongée, s'épuisant au cours du deuxième mois de traitement. Parallèlement, les biopsies testiculaires montrent une hyperplasie leydigienne, contrastant avec une diminution de la spermatogénèse.

DECOURT, DOUMIC et CAMBIER notent également, chez un de leurs malades, l'élévation importante des

oestrogènes après traitement par les gonadotrophines chorioniques.

4°)- Les corticoïdes surrénaux ont pu être mis en cause, il y a quelques années, à l'époque où la DOCA à forte dose constituait le seul traitement hormonal de la maladie d'Addison.

Il n'en existe au total que 7 cas, en comptant un cas de MARANON dont nous n'avons pu retrouver la référence. A part le cas d'EDWARDS (1938), dû à des extraits cortico-surrénaux, toutes les observations font état de l'emploi de DOCA à fortes doses :

- LAWRENCE (1943),
- RALEIGH, PHILIPSBORN et EVANSTON (1944),
- LEVRAT, ROCHE et EMERY (1945),
- MAMOU et GUMBERT (1950),
- CASTIGLIONI et DAGRADO (1952).

La gynécomastie apparaît dans des délais variables : une semaine (LAWRENCE), un mois (EDWARDS), trois mois (MAMOU) ou deux ans (RALEIGH). De toute façon, elle paraît intimement liée à la thérapeutique, régressant lorsqu'on arrête le traitement, pour réapparaître lorsqu'il est repris.

L'aspect histologique comporte une hyperplasie des canaux et du conjonctif (EDWARDS), avec également une action sur les acini pour RALEIGH.

Le mécanisme d'action de la désoxycorticostérone peut être discuté :

- Action mammotrope directe, en accord avec les constatations expérimentales ?

- Transformation en un autre stéroïde ?

- Ou action par l'intermédiaire de l'hypophyse ?

La première hypothèse paraît la plus plausible. En tout cas, cela a peu d'importance en pratique, car

avec l'emploi de la cortisone et du cortisol, on utilise maintenant la DOCA à doses physiologiques, qui ne risquent plus de provoquer de gynécomastie.

5°)- La Vitamine D est certainement une cause tout à fait exceptionnelle.

C'est un article de LEVRAT et BRETTE, en 1951, qui a mis l'accent sur la possibilité de cette étiologie. Sur les 4 cas qu'ils citaient, 2 sont des sujets tuberculeux atteints de pleurésie : l'un a une pleurésie gauche et une gynécomastie unilatérale gauche, l'autre une polysérite avec une gynécomastie bilatérale.

Un cas cité par KLOTZ, AVRIL et GLIMET concerne un garçon de 8 ans, ayant eu une adénopathie médiastinale de primo-infection du même côté que la gynécomastie.

Nous n'avons pas retrouvé d'autre publication.

Nous avons été, en outre, frappé, en étudiant de très nombreux cas de spasmophilie, dans le service du Docteur H.P. KLOTZ, de ne pas rencontrer, chez ces sujets, de gynécomastie, malgré l'emploi de doses fortes et prolongées de vitamine D ou d'AT10.

Malgré son caractère exceptionnel, on devra cependant, chez l'enfant, penser à cette cause, devant une gynécomastie inexpliquée.

Quant au mécanisme, l'hypothèse la plus séduisante fait intervenir la parenté chimique des vitamines D avec les stéroïdes hormonaux.

6°)- Les glucosides cardiotoniques paraissent une cause moins exceptionnelle. Nous avons retrouvé 20 cas dans la littérature où cette cause peut être invoquée :

LE WINN (en 1953) en citait 14, dus tous aux

glucosides digitaliques (digitosine (10 cas) ; lanadoside C (2 cas) ; poudre digitale (2 cas)). OLMER et coll. (1954) mettent en cause la digitaline intraveineuse dans 1 cas, la Kombe-strophantine dans l'autre. RUHRMANN (1955) incrimine la Convallatoxin.; DURLACH, BOUVET et CACHIN (1957), la digitaline et l'ouabaïne ; AMALRIC et coll. (1960), la strophantine dans 2 cas.

Le rapport de cause à effet paraît bien établi par LE WINN qui note des variations de la gynécomastie correspondant avec les variations du traitement.

Le type histologique a été précisé deux fois par LE WINN qui note un aspect banal d'hyperplasie des canaux et du conjonctif.

Le mécanisme doit faire probablement intervenir la parenté chimique des glucosides cardiotoniques avec les stéroïdes hormonaux (noyau cyclo-pentano-phénanthrène).

Il est possible que ces corps subissent dans l'organisme des modifications leur donnant un pouvoir mammotrope ; notamment à la faveur d'une insuffisance hépatique fonctionnelle, comme cela est suggéré par OLMER et coll..

Peut-être doit-on faire intervenir également un hypogonadisme chez des sujets le plus souvent âgés ; cela est en tout cas certain pour le cas de DURLACH, BOUVET et CACHIN.

7°)- Les médicaments psychotropes constituent une étiologie tout à fait particulière, car leur action s'exercerait non pas directement sur la glande mammaire, mais indirectement par l'intermédiaire du système nerveux central et de l'hypothalamus.

Nous n'avons pas retrouvé d'observations mentionnant l'existence de gynécomastie après traitement par la réserpine ou la chlorpromazine. PERRAULT

et MUTIER notent seulement que ces corps provoquent assez souvent chez la femme une galactorrhée, qu'ils rapportent à une stimulation de la sécrétion de prolactine. D'autre part, SOULAIRAC et SOULAIRAC ont montré la possibilité d'altération du tissu leydigien par administration de réserpine. Celle-ci agissait par l'intermédiaire d'une lésion de noyaux mamillaires latéraux.

Par contre, l'existence de gynécomastie par traitement amphétaminique a été signalée par TOOLEY et LACK qui en rapportent 5 cas. Elle surviendrait dans un délai de trois semaines à huit mois, à la suite d'administration de doses modérées. Le fait particulier est l'existence, signalée dans un cas, d'une sécrétion opalescente.

A la suite des travaux de CHEYMOL et LESPAGNOL, il semble qu'on doive écarter l'action oestrogénique directe des amphétamines aussi bien que l'existence d'un produit de transformation à potentialité oestrogénique. Les impuretés d'oestrogènes contenues dans les préparations commerciales paraissent trop infimes pour avoir une action. L'hypothèse la plus rationnelle consiste à faire intervenir l'action neurotrope des amphétamines au niveau du diencéphale, qui expliquerait la galactorrhée par une sécrétion de prolactine.

8°)- L'isoniazide est probablement responsable d'une grande partie des gynécomasties constatées chez les tuberculeux pulmonaires.

La très grande majorité des observations sont postérieures à 1953, date où l'I.N.H. est entrée dans la thérapeutique courante des tuberculeux.

Depuis la première observation de GUINET, GAIEN et MORNEX en 1953, on retrouve dans la littérature environ 36 cas de gynécomastie chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'I.N.H.. Ils ont été publiés par :

- MOLINA et ABERKANE, en 1955 ;
- HUGUENIN et AKOUN, en 1955 ;
- KOANG et coll., en 1955 (4 cas) ;
- BOTTERO, BASSOLI et ROMEO, en 1956 (6 cas) ;
- VIDAL, FOURCADE et CHAPEL en 1958 ;
- GOLORAN et coll. ;
- MOLINA et ABERKANE, en 1960 (12 cas) (étude hormonale détaillée) ;
- AMALRIC et coll., en 1960 (7 cas dont 3 complexes complexes) ;
- ROUJEAU, en 1960 (3 cas).

- Nous présentons une nouvelle observation, malheureusement incomplète sur le plan biologique.

OBSERVATION N° 2 -

Monsieur PER..., âgé de 55 ans, est traité depuis 18 mois pour une tuberculose pulmonaire bilatérale par différents antibiotiques, P.A.S., Streptomycine, Trécator et I.N.H.. La gynécomastie apparue depuis un mois est petite, prédominant à droite où elle atteint 3 cm. de diamètre. Elle n'est pas douloureuse ni secrétante. Les mamelons sont normaux.

L'examen clinique est normal, à part un gros foie, débordant de 4 à 5 cm. le rebord costal.

Le rôle de l'isoniazide est difficile à prouver, car les malades étudiés peuvent voir leur gynécomastie attribuée à une autre cause :

- la lésion endothoracique elle-même ;

- le terrain dénutri, avec souvent un certain hypogonadisme.

Néanmoins, il semble qu'on doive, dans un certain nombre de cas, faire intervenir l'I.N.H. avec quelque vraisemblance :

- d'une part, sur des arguments statistiques : la plus grande fréquence des gynécomasties depuis

l'emploi de l'I.N.H. ;

- d'autre part, sur les corrélations nettes entre la survenue de la gynécomastie et le traitement par l'I.N.H..

L'observation de HUGUENIN et AKOUN est, à ce sujet, démonstrative. La gynécomastie est survenue par deux fois au cours d'un traitement par la Streptomycine et l'I.N.H., alors qu'un traitement par la Streptomycine seule, entre temps, n'avait rien entraîné.

MOLINA et ABERKANE rapportent des faits analogues. L'étude histologique entreprise par ces auteurs montre, à côté des lésions banales : hyperplasie du conjonctif et des galactophores (pas de dilatation kystique mais hyperplasie épithéliale), dans certains cas une hyperplasie importante des acini.

L'explication du rôle de l'I.N.H. pourrait être trouvée dans l'action de corps sur l'hypothalamus.

Certains travaux expérimentaux (SARIE et coll.; DELAY, LAINÉ et BUISSON) tendraient à prouver que l'I.N.H. détermine une hypersécrétion d'A.C.T.H. (baisse des éosinophiles, hyperplasie de la surrénale). Par ailleurs, l'action de l'I.N.H. sur l'appétit et le psychisme est bien connue et témoigne tout au moins d'une action sur le système nerveux central.

Il n'est donc pas interdit de penser que l'I.N.H. puisse déterminer indirectement une hypersécrétion de stimulines hypophysaires à potentiel mammotrope.

o o

G R O U P E I (B)

LES TUMEURS ENDOCRINIENNES

Elles constituent une cause rare de gynécomastie. Elles ont cependant une grande importance, car ce sont souvent des tumeurs malignes, et on devra toujours penser d'abord à une telle éventualité devant une gynécomastie qui revêt alors l'intérêt majeur d'un signe d'alarme.

Ces tumeurs comportent en général (mais ce n'est pas rigoureusement constant) une hypersécrétion massive d'oestrogènes.

1°)- Les tumeurs féminisantes de la surrénale. Elles sont rares, puisqu'on n'en retrouve qu'une quarantaine dans la littérature. La bibliographie presque complète est rapportée par DECOURT, JAYLE, MICHARD et NGUYEN-THE-MINH. On y ajoutera seulement le cas de DOERNER, LISEWSKI et WENDT, plus récent.

Le diagnostic sera évoqué cliniquement devant :

= La gynécomastie : signe majeur, parfois isolé, elle est précoce, sensible ou douloureuse, bilatérale et souvent de volume important.

L'existence d'un processus sécrétoire a été signalée deux fois (ZUM BLUSH, LISSER) ; un développement des acini a d'ailleurs été noté trois fois (ZUM BLUSH, BITTORF, ROHOLM).

= La diminution de la libido est très fréquente et constitue un bon signe d'hyperoestrogénie.

= De même que l'atrophie testiculaire, signalée 3 fois sur 4. Cette atrophie serait, en réalité, plus fréquente encore, puisque, même dans les

cas où les testicules paraissent de volume normal, on retrouve à la biopsie des altérations profondes : dégénérescence du tissu leydigien, régression de la lignée séminale, épaississement des parois tubulaires (sans hyalinisation).

= La tumeur surrénale est elle-même très souvent palpable (23 cas). Elle sera, de toute façon, découverte au rétro-pneumopéritoine combiné à l'urographie intra-veineuse.

Les examens biologiques mettent le plus souvent en évidence de grosses perturbations.

C'est l'augmentation massive des oestrogènes qui constitue l'anomalie la plus constante. Sur 22 dosages (10 biologiques et 12 biochimiques), les oestrogènes ne sont trouvés normaux qu'une fois (SCOTT), faiblement élevés 2 fois (WILKINS, MOSIER); dans tous les autres cas, l'augmentation est considérable, jusqu'à 6.000 µg/24 h. L'étude des différentes fractions a été faite dans quelques cas.

	Totaux	Oestrone	Oestradiol	Oestriol
DICZFALUZI		272 µg	83 µg	3428 µg
LANDAU		81 "	15 "	57 "
		8 "	115 "	74 "
MOSIER		2 "	2 "	
SLAUNWHITE		76-86 %	0	
DECOURT	100 µg	40 µg	9,5 µg	55 µg
	375 "	62 "	20 "	323 "

Les autres anomalies biologiques sont moins constantes.

Sur 9 dosages de Prégnandiol, il existe 4 chif-

fres très élevés.

Les androgènes ont été trouvés tantôt normaux (3 cas), tantôt bas (7 cas), plus souvent fortement élevés, quelquefois à des taux considérables (de 100 à 600 mg/24 h.). L'étude analytique des androgènes fournit des résultats variables.

Elévation prépondérante de la DHA à 60 % (Cas du Massachussetts General Hospital),

de l'étiocholanolone à 80-95 %, pour SLAUN-WHITE ;

d'un corps identifié probablement à la Δ_4 androsténedione, pour GUINET ;

de l'étiocholanolone et de ses dérivés 11 oxydés, pour DECOURT.

Quant aux gonadotrophines, elles sont généralement très abaissées, mais ce n'est pas absolument constant.

Les autres manifestations d'hyperfonctionnement surrénalien manquent habituellement. On ne retrouve de signes d'hypercortisolisme que dans 3 cas (PICARD, DECOURT, WOLF), une hypertension dans un cas (DOHAN).

Au contraire, l'hypoglycémie a été signalée deux fois (STAFFIERI, WALLACH).

On considère généralement que ces tumeurs surrénaliennes féminisantes sont malignes, en raison de leur développement rapide et de l'aspect histologique.

En fait, les critères histologiques de malignité peuvent manquer (MOSIER), et c'est surtout l'évolution qui révèle la nature maligne de la tumeur : aucun cas de survie supérieure à deux ans n'a été signalé.

Après l'ablation de la tumeur, la gynécomastie

régresse le plus souvent rapidement ; sa réapparition sera l'indice d'une récidive locale ou d'une métastase.

Que conclure sur le plan pathogénique ?

Le rôle des oestrogènes paraît manifeste. L'irrégularité de la sécrétion tumorale peut, peut-être, expliquer les résultats divergents.

Il n'est pas impossible que les autres sécrétions jouent également un rôle dans les cas où se développent les acini et où apparaît une sécrétion (prégnandiol).

Quant aux androgènes, on pourra être frappé du fait qu'à des taux très élevés, ils ne parviennent pas à contrebalancer l'effet des oestrogènes. Il est vrai qu'il s'agit généralement d'androgènes à potentiel virilisant faible ou même nul.

2°)- Les tumeurs testiculaires à cellules de Leydig.

Elles sont plus rarement en cause. Non pas que ces tumeurs soient tellement exceptionnelles (DALGAARD et HESSELBERG en font une revue de 90 cas, en 1957), mais la gynécomastie y est rarement constatée. Nous n'en avons pas retrouvé plus de 16 cas dans la littérature. Elles ont été rapportées par HUNT, BUDD (1939) ; G. DREYFUS, MORICARD, ROUSSEL (1948) ; GRABSTALDT, HAINES, MORROW (1951) ; MAYERS (1952) ; MARTI, WENTZ, ZOLLENGER, KOLLER (1953) ; MACQUET, WEMEAU, DEFRANCE (1955) ; GUINET, NOEL, MORNEX (1955); EISENSTADT, PETRY (1957) ; DECOURT, TOURNEUR, LOUCHART (1957) ; MAGENDIE, VINCENDEAU, REGNIER, CALAMEL (1957); HERRMANN, BUCKER, BASKIN (1958) ; RICHTIE (1959) ; HEIDEMAN (1959) ; PHILIP (1959) ; WARD, KRANTZ, MENDELOFF, HALTIWANGER (1960, 2 cas).

L'histologie des tumeurs testiculaires est dif-

ficile et prête souvent à des divergences d'interprétation. Aussi n'avons-nous gardé, dans ce chapitre, que les tumeurs dont la nature leydigienne ne paraissait pas contestée, en écartant notamment les observations de MONASHKIN, TEILEEM, LEWIS, STOCKARD, CHRISTENSEN, parfois citées dans certaines statistiques comme tumeurs leydigiennes.

Le tableau clinique comporte :

- à côté de la gynécomastie, bilatérale, volumineuse, sensible ou douloureuse,

- des signes de féminisation généralement peu accentués :

. la diminution de la libido est notée six fois ;

. la régression des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité) ne paraît pas très importante. Elle est notée surtout par G. DREYFUS et PHILIP. Elle existe cependant certainement, puisque beaucoup d'auteurs ont noté après l'ablation de la tumeur des signes de revirilisation.

. L'atteinte du testicule non tumoral reste généralement peu marquée. Une certaine diminution de volume a pu être notée, une oligospermie (DECOURT).

Histologiquement, cependant, on note assez souvent une altération de la spermatogenèse, le tissu leydigien restant normal. (Seul, HERRMANN fait état d'altération leydigienne : vacuolisation, absence de cristalloïdes).

C'est seulement, en pratique, la constatation d'une tumeur testiculaire qui révèle la nature "organique" de cette gynécomastie relativement isolée. Encore devra-t-elle être recherchée avec soin, car elle évolue lentement et peut rester longtemps de petite taille.

Les perturbations biologiques sont habituelle-

ment limitées à une élévation des oestrogènes.

Elle est souvent forte (60 µg (EISENSTADT), 172 µg (MAGENDIE), 230 µg (G. DREYFUS), 275 µg (MACQUET), 700 µg (WARD I), 1000 u.s. (HUNT, BUDD)).

Mais elle peut être plus discrète (20 µg (DECOURT), 25,5 µg (HERRMAN), 30 u.Rat (HEIDEMAN)), ou même marquée (GUINET : 10 µg). On remarquera cependant que, dans ce dernier cas, l'existence de grosse altération de la lignée spermatique laisse supposer qu'il existe des perturbations hormonales plus importantes.

Les androgènes sont en règle normaux, si l'on ne tient pas compte de l'observation I de WARD, où l'élévation massive des androgènes (300 mg) est en rapport avec la nature maligne de la tumeur.

Le prégnandiol n'a été trouvé élevé que dans l'observation de GUINET (9,5 mg).

Les gonadotrophines sont généralement normales, parfois abaissées (HEIDEMAN, WARD I). Il existe probablement un certain degré de freination hypophysaire puisque les dosages, après orchidectomie, ont montré dans deux cas une élévation transitoire à 100 u.s. (DECOURT, HEIDEMAN).

Anatomiquement, ces tumeurs, développées aux dépens du tissu leydigien, sont généralement bénignes (90 % des cas pour DALGAARD, HESSELBERG). Une seule observation (WARD I) fait état de métastase et comporte d'ailleurs des sécrétions hormonales massives caractéristiques des tumeurs malignes.

Dans tous les autres cas, l'aspect paraît bénin, avec un encapsulement fibreux, une cytologie exempte de signes de malignité.

L'évolution est simple. Après l'opération, on observe une repousse des poils, une voix plus grave, une augmentation de volume du testicule restant. La gynécomastie perd sa sensibilité, mais ne régresse

pas toujours complètement. DECOURT, MAGENDIE notent peu de modifications. WARD voit son deuxième malade, huit ans après l'opération, avec une gynécomastie inchangée. On peut vraisemblablement expliquer ce fait par la nature bénigne de la tumeur avec une évolution prolongée avant l'intervention.

Sur le plan pathogénique, ces tumeurs leydigiennes prêtent un peu à discussion.

D'une part, en raison du caractère modéré du retentissement endocrinien avec des perturbations biologiques parfois limitées.

D'autre part, à cause du tableau tout différent que ces mêmes tumeurs entraînent chez l'enfant, tableau d'une précocité pubertaire isosexuelle qui paraît difficile à expliquer par une tumeur à oestrogènes et évoque une participation hypophysaire.

PHILIP suggère que la tumeur leydigienne pourrait n'être que la conséquence, avec la gynécomastie, d'une hyperoestrogénie par hyperfonctionnement hypophysaire. Il s'appuie sur des travaux expérimentaux permettant d'obtenir une tumeur leydigienne par injection d'oestrogènes (BONSER et ROBSON ; HOOKER) ou d'extrait anti-hypophysaire (TWOMBLEY).

En fait, cette conception est difficilement compatible avec certaines constatations, comme l'abaissement des F.S.H. ou l'amélioration clinique après orchidectomie, et nous pensons que l'explication classique de la gynécomastie par une hyperoestrogénie d'origine tumorale est celle qui, finalement, cadre le mieux avec la réalité.

3°)- Les tumeurs testiculaires d'origine germinale et les dysembryomes.

Ces tumeurs doivent faire l'objet d'une étude commune.

Ce groupe peut paraître comporter des tumeurs disparates :

- dans leur origine : testiculaire, médiastinale, rétro-péritonéale ;
- dans leur nature : séminomes, chorio-épithéliomes, dysembryomes différenciés.

Cependant, un certain nombre d'arguments amènent à les réunir.

1/- La classification des tumeurs testiculaires actuellement adoptée, à la suite notamment des travaux de CABANNE, réunit dans le cadre des tumeurs d'origine germinale séminomes et dysembryomes. On distingue ainsi :

- les tumeurs issues de cellules germinales adultes: séminome spermatocytaire de MASSON.

- les tumeurs issues de cellules dysembryonnaires :
  - Séminome vrai de CHEVASSU (Goniome) ;
  - Dysembryomes immatures embryonnaires, comprenant notamment les chorio-épithéliomes ;
  - Dysembryomes mixtes immatures différenciés qui contiennent en fait, eux aussi, une part de tissu indifférencié ;
  - Dysembryomes adultes, exceptionnels.

2/- D'autre part, il est probable que la plupart des dysembryomes (sinon tous) soient d'origine testiculaire, même lorsqu'il n'existe pas de lésion apparente des testicules.

On peut classer les chorio-épithéliomes thoraciques en trois catégories :

- Tumeurs testiculaires avec métastases pulmonaires, les plus fréquentes ;

- Tumeurs paraissant purement thoraciques :
  médiastinales pures,
  ou avec métastase pulmonaire.

- Tumeurs pulmonaires métastatiques, secondaires à une lésion extra-thoracique et extra-testiculaire, rétropéritonéale le plus souvent.

En fait, dans les deux dernières catégories, GUICHARD et CABANNE signalent qu'il a été possible, dans un certain nombre de cas, de faire la preuve d'une lésion testiculaire microscopique par l'étude des coupes sériées. Cette éventualité avait d'ailleurs été signalée par CHEVASSU, en 1939.

3/- Il existe parfois une différence de nature entre la tumeur testiculaire primitive et sa métastase thoracique.

Nous citerons, à ce propos, l'observation de BERGERET et coll., dans laquelle un séminome pur du testicule a provoqué, avec une gynécomastie, des métastases à type de dysembryome complexe.

GUICHARD et CABANNE citent, en outre, un certain nombre de cas de chorio-épithéliomes secondaires à un dysembryome testiculaire sans tissu trophoblastique.

o

Ces considérations théoriques nous paraissent justifiées par l'explication qu'elles permettraient de fournir à la survenue de gynécomasties. En effet, s'il est facile d'admettre qu'un chorio-épithéliome provoque une gynécomastie par hypersécrétion de prolans, voire d'oestrogènes d'origine trophoblastique, le mécanisme de la gynécomastie due aux autres tumeurs est moins évident. Dans l'esprit de cette conception uniciste des tumeurs germinales, on pourra formuler l'hypothèse que la survenue de gynécomastie traduit l'existence, soit dans la tumeur primitive, soit dans sa métastase, d'un tissu à potentialité hormonale de nature trophoblastique, qu'un seul exa-

men histologique peut laisser ignorer.

o

L'étude clinique des gynécomasties par tumeur d'origine germinale ne dispose malheureusement pas d'observations aussi complètes que pour les autres tumeurs (surrénales et Leydig), quoiqu'elles soient beaucoup plus fréquentes. L'analyse des travaux de ROUSSEL, LE GUEN, de GUYOT, d'IMPALLOMENI et de TREVES fait ressortir un total de 110 observations publiées (dont 51 pour TREVES).

Cela est dû, sans doute, au fait qu'il s'agit de tableaux considérés comme classiques depuis longtemps, décrits à l'époque où les dosages hormonaux n'étaient pas de pratique courante, et vus par des chirurgiens pour lesquels l'évidence du processus tumoral relègue au deuxième plan les problèmes endocriniens.

Le syndrome endocrinien des dysembryomes a été mieux étudié à propos des formes thoraciques (THIBAULT, GUICHARD et CABANNE). Il comporte, dans ses grandes lignes :

- La gynécomastie, inconstante, parfois sensible, parfois le siège d'un processus secrétoire. LYALL note d'ailleurs l'existence, à côté de la prolifération conjonctivo-galactophorique, d'une hyperplasie des acini.

- Une régression des caractères sexuels secondaires, plus inconstante.

- Une atrophie relative du testicule non tumoral, fréquente. Elle correspond histologiquement à une atrophie des tubes séminifères avec régression de la lignée spermatique et parfois une hyalinisation plus ou moins nette des parois. Le tissu leydigien est au contraire hyperplasié.

Sur le plan biologique, l'anomalie la plus

constante est l'élévation des gonadotrophines urinaires sous forme de prolans B qui atteignent des taux considérables dans les chorio-épithéliomes (20.000 unités souris dans le cas de BERGERET).

L'élévation des oestrogènes (600 unités-rat dans le cas de BERGERET), du prégnandiol a été parfois signalée, mais n'a, en fait, que rarement été recherchée.

Il est probable que cette élévation n'est pas due seulement à l'hyperstimulation du tissu leydigien (comme dans les gynécomasties par gonadotrophines chorioniques), mais qu'il s'agit aussi d'une sécrétion tumorale.

Au point de vue pathogénique, il semble logique d'admettre que les gynécomasties par tumeurs germinales soient dues, d'une façon très générale, à l'existence d'un tissu tumoral secrétant des prolans, des oestrogènes et du prégnandiol, ce qui expliquerait l'existence d'acini et de sécrétion.

4°)- Tumeurs testiculaires de nature discutée.

C'est un groupe assez disparate de tumeurs qui ont été décrites en des termes divers :

- Androblastomes,
- Tumeurs à cellules de Sertoli,
- Tumeurs à type de granulosa,
- Tumeurs du stroma gonadal.

Dans une étude récente, MOSTOFI, THEISS et ASHLEY tentent de les réunir sous le terme de "Tumeurs du stroma gonadique spécialisé" comme des tumeurs issues de la paroi des tubes séminifères. Ils en relèvent 38 cas dans la littérature, dont 10 avec gynécomastie.

On retrouve, dans ce groupe, les observations de :

- TEILUM, étiquetée androblastome, avec un aspect mixte comportant entre autres des cellules de Sertoli ;

- OSTERGAARD, considérée par cet auteur comme issue de tissu surrénalien aberrant ;

- LEWIS, STOCKARD, évoquant une tumeur à cellules interstitielles, mais à développement intra-tubulaire ;

- LASKOWSKI, SUILLY, étiquetées toutes deux tumeurs de la granulosa ;

- Enfin, 4 observations de MORTOFI, appelées tumeurs du stroma gonadique ou tumeurs à cellules de type épithélial.

- Nous y joindrons le cas 41.471 du Massachussetts General Hospital, considéré comme une tumeur de la granulosa ;

- de FULGSANG, présenté comme un androblastome.

Nous nous contentons de rapporter des cas, sans prendre position sur l'interprétation histo-pathologique proposée par MORTOFI.

L'analyse biologique n'a été faite que dans 4 cas. Elle montre une élévation des oestrogènes : OSTERGAARD, SUILLY (17 céto. normaux), cas du Massachussetts General Hospital (17 céto. normaux), ou du prégnandiol (LEWIS, STOCKARD : 17 céto. et oestrogènes normaux).

5°)- Les tumeurs hypophysaires.

Elles constituent une cause tout à fait exceptionnelle de gynécomastie et nous n'en avons retrouvé que 8 cas dans la littérature. Cette rareté est surprenante, sachant le rôle primordial attribué à l'hypophyse dans le développement mammaire. On doit cependant tenir compte de la rareté des tumeurs hypophysaires elles-mêmes.

L'acromégalie. Nous en avons retrouvé 5 observations : SHALCROSS (1900), ROTH (1918), HENSCHEN, NAGE (1919), MARANON (1932), RUPP et coll. (1951). On peut en rapprocher un cas de gigantisme cité par BAILEY (1924), où l'hypophyse était seulement "fortement hypertrophiée".

MARANON signale l'existence d'un trouble de la fonction sexuelle, une évolution en deux temps avec une gynécomastie gauche, puis droite, régressant spontanément en 2-3 ans, malgré l'aggravation de l'acromégalie.

RUPP et coll. rapportent un bilan biologique, comportant des gonadotrophines inférieures à 6 u.s., des 17 cétostéroïdes à 11 mg, des oestrogènes à 12 u.s.

En outre, trois observations comportent une galactorrhée, ou tout au moins un processus sécrétoire. La galactorrhée, souvent associée à l'aménorrhée, est d'ailleurs un signe classique au cours de l'acromégalie de la femme.

Ces constatations permettent d'attribuer la gynécomastie :

- soit à une hypersécrétion de prolactine, dont on sait qu'elle provient, comme la somathormone, des cellules éosinophiles ;

- soit une mammotrophine analogue à celle qu'ont isolée TURNER et DAMM.

Par contre, le rôle direct de la somathormone est peu probable, devant le caractère exceptionnel de la gynécomastie au cours des acromégalies; le rôle des gonadotrophines peut être écarté.

Deux autres observations de gynécomastie avec sécrétion sont rapportées par HAENEL (1918) et par Mc. CULLAGH et coll. (1956).

= Dans la première, la gynécomastie est appa-

rue à 21 ans, apparemment isolée. Le malade a eu, depuis, deux enfants, et on a eu la surprise de découvrir à l'autopsie, à 43 ans, une tumeur maligne de l'hypophyse (angiosarcome).

= Dans la deuxième, il s'agit d'un homme de 26 ans, dont le tableau clinique comporte, par ailleurs, une certaine obésité, une pilosité un peu insuffisante, des gonadotrophines modérément élevées (supérieures à 53 u.s.) avec des 17 cétostéroïdes normaux (14,5) et des oestrogènes normaux également (35 µg). Il n'y a aucun signe d'acromégalie. La selle turcique ballonnée évoque une tumeur hypophysaire.

L'intérêt majeur de cette observation réside dans les dosages de prolactine que les auteurs ont pratiqués trois fois ; les chiffres ont été chaque fois trouvés inférieurs au témoin : 6,3 et 3 u.i., alors que le témoin avait 20 u.i..

Les adénomes chromophobes sont théoriquement incapables d'entraîner une gynécomastie, puisqu'ils provoquent dans la règle un hypopituitarisme global.

Cependant, MOELIG (1929) rapporte le cas d'un adénome chromophobe volumineux chez un homme de 52 ans, qui présente, outre une gynécomastie importante, un syndrome d'hypogonadisme et une obésité. Il est vraisemblable que, dans ce cas, l'hypopituitarisme est dissocié, comme en témoigne l'existence d'un goitre diffus.

o o

GROUPE II (A)

LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE TESTICULAIRE

Les rapports des gynécomasties avec les états d'hypogonadisme constituent un des chapitres les plus importants de cette étude étiologique. Cette association est fréquente et soulève des problèmes pathogéniques délicats.

La notion d'hypogonadisme repose sur deux ordres de critères :

- soit l'état des testicules, et l'on parlera alors : d'atrophie testiculaire devant des testicules petits ou seulement mous ; de lésions histologiques devant une altération du tissu leydigien ou de la lignée séminale ; il n'y a pas, d'ailleurs, de parallélisme entre l'aspect clinique et l'état histologique.

- soit des signes fonctionnels, et on parlera alors d'insuffisance testiculaire : soit insuffisance tubulaire devant un trouble de la spermatogenèse, soit insuffisance leydigienne devant un trouble de la fonction sexuelle, une insuffisance des caractères sexuels secondaires ou un abaissement des 17 cétostéroïdes urinaires.

En pratique, il n'y a pas toujours de parallélisme entre ces deux ordres de critères ; tel sujet paraîtra fonctionnellement normal avec des testicules atrophiques, tel autre présentera des signes indiscutables d'hypofonctionnement avec des testicules d'apparence normale.

Cette dissociation peut être attribuée en partie au fait que le tissu leydigien n'intervient pratiquement pas dans la taille et la constance des testicules.

D'autre part, les critères fonctionnels d'insuffisance testiculaire sont de valeur toute relative (rôle prédominant du système nerveux dans la fonction sexuelle, rôle de la réceptivité constitutionnelle dans la morphologie masculine, rôle de la date physiologique de la puberté chez les adolescents).

Les meilleurs critères de l'insuffisance leydigienne sont fournis par l'épreuve de stimulation par les gonadotrophines, qui entraîne normalement une élévation des androgènes et des oestrogènes, par le dosage des gonadostimulines dont l'élévation traduit l'absence de réponse testiculaire. Ces deux critères ne sont valables que dans la mesure où il ne s'agit pas d'un hypogonadisme d'origine hypophysaire.

Pour l'étude des gynécomasties par hypogonadisme, nous adopterons la classification suivante :

1°)- Hypogonadismes hypogonadotrophiques.

2°)- Lésions testiculaires acquises :

- Atteinte directe des gonades : traumatisme, orchite, etc...

- Atteinte indirecte des gonades: dénutrition, affection hépatique, affection nerveuse.

3°)- Lésions testiculaires de nature constitutionnelle : syndrome de Klinefelter, cryptorchidie, agénésie de la lignée séminale, hypogonadisme idiopathique.

oo

1°)- Eunuchoïdisme hypogonadotrophique.

Il existe classiquement une incompatibilité entre un hypopituitarisme et une gynécomastie, et des auteurs comme HELLER-NELSON ou HOWARD et coll. excluent toute possibilité de gynécomastie dans les hypogonadismes d'origine hypophysaire.

On sait cependant qu'il existe des hypopituitarismes dissociés, parmi lesquels se rangent les eunuchoïdismes hypogonadotrophiques où seul se manifeste le défaut de gonadotrophine. La survenue d'une gynécomastie dans de telles conditions n'est pas impossible.

Nous en avons rapporté quatre cas à propos des gynécomasties thérapeutiques. En voici très rapidement le résumé :

(1)- BER...

10 ans : intervention sur cryptorchidie bilatérale.
26 ans : implants de Sterandryl.
37 ans : 3 mois de Heptylate de testostérone.
38 ans : Examen :Eunuchisme, 1 m.89 ; gynécomastie très petite (noisette) ; gonadotrophines : moins de 5 u.s..

Les 3 autres observations sont celles de DECOURT et coll. :

(2)- PAR...

A 17 ans : double intervention pour ectopie.
De 32 à 33 ans : testostérone, 25 mg X 36 fois.
A 33 ans : Examen : eunuchisme, gynécomastie notable, gonadotrophines : moins de 5 u.s. ; 17 cétostéroïdes : 11 mg. ; oestrogènes : 40 µg.

(3)- NAF...

A 20 ans : aspect infantile. Prolan Bayer X 25 fois. Apparition de la gynécomastie.
De 24 ans à 27 ans : Testostérone 25 mg. par semaine.
De 28 à 30 ans : d°

A 30 ans : Examen : eunuchisme, gynécomastie volumineuse (orange). Gonadotrophines positives à 3 us. négatives à 6 us. ; 17 cétostéroïdes : 7,5 ; oestrogènes : 60 ug.

(4)- DEW...

A 14 ans : douleurs mammaires + gynécomastie (?) Régression spontanée.

A 21 ans : Examen : 1 m.64, eunuchoïdisme, pas de gynécomastie. Gonadotrophines chorioniques : 1.500 unités par jour X 33 fois. Apparition de la gynécomastie modérée (châtaigne), remarquée au bout de 33 jours. Gonadotrophines : moins de 5 us. 17 cétostéroïdes : 8,5 (13 mg après gonadotrophines) ; oestrogènes : 90 mg. après gonadotrophines.

On peut tirer de ces observations deux conclusions :

1)- L'hypogonadisme d'origine hypophysaire constitue un terrain sur lequel peut survenir une gynécomastie. On remarque, dans trois cas, le taux élevé des oestrogènes.

2)- La gynécomastie paraît ne pouvoir survenir que sous l'influence d'une thérapeutique : gonadotrophine ou testostérone, médicaments dont l'action mammotrope se manifeste avec prédilection en cas d'hypogonadisme.

Ces gynécomasties constituent-elles un argument pour éliminer le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie des gynécomasties ? Certainement pas. Nous avons vu qu'il s'agissait d'hypopituitarisme dissocié, dont l'aspect eunuchoïde avec taille élevée témoigne tout au moins d'une fonction somatotrope normale.

oo

2°)- Les lésions testiculaires acquises.

Nous n'étudierons pas les atrophies testiculaires par atteinte indirecte (dénutrition, affections hépatiques ou nerveuses), car d'autres facteurs que l'hypogonadisme entrent en jeu dans ces cas et nous préférons en faire plus loin une étude séparée.

Nous nous limiterons donc aux atrophies testiculaires par atteinte directe, qui ont le grand intérêt de constituer des hypogonadismes purs. Ces lésions sont considérées par beaucoup d'auteurs comme une cause importante et fréquente. KAUFHOLD (1951) notamment, dans une étude de 120 cas (dont 8 personnels), note qu'une atteinte testiculaire est retrouvée 72 fois, dont 45 fois par traumatisme ou orchite. Cette proportion nous paraît considérable. Certes, nous n'avons pu vérifier toutes les références dont beaucoup sont anciennes, mais nous avons l'impression que ces faits sont en réalité bien moins fréquents. IMPALLOMENI (1948), dans une étude bibliographique de 491 cas, ne rapporte que 7 orchites et 4 castrations uni ou bilatérales. WHEELER et coll. (1954) ne mentionnent, sur 160 cas personnels, ni les traumatismes ni les orchites, et citent seulement un cas d'abcès testiculaire. TREVES (1958), sur 406 cas personnels, note l'existence d'anomalies testiculaires dans 40 cas, sans préciser leur étiologie.

Il convient d'ailleurs d'être très réservé dans l'interprétation de certains cas, notamment ceux qui mentionnent une radiothérapie sur les bourses (AMALRIC) ou une castration uni ou bilatérale (MENVILLE (2 cas), IMPALLOMENI (4 cas), AMALRIC (1 cas)), car il s'agit dans la règle de traitement d'une tumeur testiculaire susceptible d'entraîner la gynécomastie par elle-même ou par une métastase.

Les observations de gynécomastie après traumatisme des bourses ne sont pas nombreuses.

MENVILLE (1933) en rapporte 4 cas anciens

(THOMSON, 1837 - GORHAM HARE, 1840 - LACASSAGNE, 1877 - MONASCHKEN, 1926).

GOODMAN (1937) rapporte un cas complexe de gynécomastie survenue chez un adolescent de 19 ans, ayant eu une double atrophie post-traumatique (à 9 ans et 16 ans) ; en fait, ce cas n'est pas clair et la notion d'orchite ne peut être éliminée.

RUPP et coll. (1951) présentent deux observations plus complètes :

- l'une est une gynécomastie observée à l'examen d'un eunuchoïde de 29 ans, ayant eu un traumatisme testiculaire à la puberté. Les dosages biologiques montrent : Gonadotrophines 144 u.s., 17 cétostéroïdes 8,8, oestrogènes moins de 12 u.s..

- l'autre est une gynécomastie survenue à 34 ans, dans les suites d'une double intervention sur hernie. Les dosages biologiques faits à 54 ans montrent : gonadotrophines 150 u.s., 17 cétostéroïdes 5,6, oestrogènes : totaux 44 u.s., libres : moins de 12 u.s..

Les observations de gynécomastie après orchite sont beaucoup moins exceptionnelles.

La tuberculose est citée par SIRTORI, VERONESI (2 cas sur 108 gynécomasties), KAUFHOLD et BETTINI (cité par GUYOT).

Mais deux étiologies se détachent nettement : la lèpre et les oreillons.

- La lèpre a fait l'objet d'études d'ensemble portant sur un grand nombre de cas.

NATALI et CAFFAREM observent la gynécomastie dans 14 % des cas de lèpre.

BAPTISTA observe 72 gynécomasties sur 842 lépreux (8 %), puis 17 gynécomasties sur 292 lépreux (6 %).

GRABSTALD et SWAN observent la gynécomastie dans 19 % des cas chez 179 lépreux.

Il apparaît donc indiscutable que la lèpre constitue une cause notable de gynécomastie sous certains climats.

Il semble établi actuellement que cette gynécomastie doit être mise en rapport avec l'atrophie testiculaire très fréquente (28 % des cas pour GRABSTALD).

L'analyse histologique du testicule lépreux est bien détaillée par GRABSTALD qui note l'existence de trois phases :

1)- purement vasculaire ;

2)- intermédiaire, avec association d'altérations évoquant parfois le testicule Klinefeltérien: tubes atrophiques à membrane épaissie, désertique, ou à contenu sertolien ; fibrose interstitielle avec agrégats de cellules leydigiennes dystrophiques ;

3)- sclérose diffuse avec disparition de toute structure.

L'analyse biologique de ces cas reste pauvre, malheureusement. AZULAY rapporte un cas ayant 105 u. s. de gonadotrophines et 7,4 mg de 17 cétostéroïdes. GRABSTALD rapporte 2 cas ayant une très forte élévation des gonadotrophines : 7,8 et 9,7 mg de 17 cétostéroïdes.

- L'atrophie testiculaire après orchite ourlienne fait partie depuis longtemps des causes de gynécomastie. Nous rappellerons notamment les observations de LEREBOULLET (1877), LAIGNEL-LAVASTINE (1917), BAILEY (1924), GOOEL (1944-1945), CHEVAT (1948), SENDRAIL (1948), de GENNES et coll. (1953), AMALRIC et coll. (1960 - 4 cas).

Les rapports avec l'orchite ourlienne sont

parfois lointains, comme dans les cas de GODEL où elle remonte à l'enfance pour l'un, quatre ans avant pour l'autre. Ils peuvent être plus nets, comme dans le cas de SENDRAIL, où la gynécomastie douloureuse a suivi de près l'orchite.

Le cas de de GENNES et coll. est intéressant par l'histoire clinique. L'orchite ourlienne survenue à la puberté s'est accompagnée d'une gynécomastie. Celle-ci a présenté par la suite deux poussées à 37 et 51 ans. A l'occasion de cette dernière, on note l'existence d'un syndrome clinique d'hypogonadisme avec morphologie légèrement gynoïde et des perturbations biologiques notables :

17 cétostéroïdes : ..... 2,25 mg.
Oestrogènes : ..... 75 µg.
Gonadotrophines : supérieures à 50 u.s., inférieures à 100 u.s.

Nous pensons intéressant d'en rapporter une nouvelle observation :

OBSERVATION N° 3 -

Monsieur MAL... Marie, père de deux enfants, est atteint d'une orchite ourlienne à 50 ans. Un an après, survient une gynécomastie douloureuse.

L'examen à 52 ans montre un homme de morphologie gynoïde, avec des testicules de volume normal, mais mous ; il n'y a pas d'anomalie de la fonction sexuelle.

La gynécomastie, volumineuse, prédomine à gauche (orange) ; elle est sensible à la pression.

Le bilan biologique montre :

Gonadotrophines supérieures à 50 u.s.
17 cétostéroïdes ..... 11,5 mg.
Phénolstéroïdes ..... 95 µg.
Folliculine ..... 25 µg.
11 Oxystéroïdes 1,4
G B S 13 14,5
G B S 11 18,5
G C 6 24

En conclusion : les lésions acquises du testicule constituent une cause certaine de gynécomastie. Elles nous paraissent moins souvent en cause habituellement. Elles ont cependant le grand mérite d'apporter la preuve du rôle étiologique de l'hypogonadisme, car il s'y trouve, dans ces cas, à l'état pur.

oo

3°)- Lésions testiculaires constitutionnelles.

a)- Le syndrome de KLINEFELTER en est l'exemple le plus remarquable et le mieux connu depuis la découverte de sa formule chromosomique caractéristique (XXY + 44 autosomes).

Nous n'insisterons pas sur la séméiologie de ce syndrome déjà classique et nous nous attacherons tout spécialement à l'incidence de la gynécomastie et aux problèmes qu'elle pose.

Dans leur description initiale, en 1942, KLINEFELTER, REEFENSTEIN, ALBRIGHT décrivaient la gynécomastie comme un élément constitutif du syndrome et en présentaient 9 observations. Mais, dès 1944, HELLER et NELSON en reprenaient la description pour l'élargir et notaient l'inconstance de la gynécomastie. Plus tard, différentes statistiques donnaient à la gynécomastie une fréquence variable :

21 cas sur 28, pour HOWARD et coll. (1950),
2 cas sur 6 , pour M.P. KLOTZ et SORS (1954),
9 cas sur 14, pour GIORGI et SOMMERVILLE (1961).

Sur 27 malades observés dans le Service du Professeur DECOURT, nous en avons retrouvé 14 porteurs de gynécomastie. Nous en présentons ici un tableau résumé (en mentionnant seulement les bases du diagnostic et les variables du syndrome).

OBSERVATIONS N° 4 à 17 - ETUDE CLINIQUE

Observation N°	Age lors de l'examen	Caryotype	Chromatine	Histologie testiculaire	Taille	Macroskélie	Gynoïdisme	Adiposité	Hypopilosité	Début puberté	Début gynécomastie	Taille gynécomastie	Durée gynécomastie	Cryptorchidie dans l'enfance
BOL... 4	15			+	168	+	+	0	0	13	13	+++	> 2 ans	
CAR... 5	15			+/+	162	+	+	+	+			++		
SAU... 6	16			+	178	+	0	0	0			+ Gde	< 3 a	
KAR... 7	30			+	171	0	+	+	0	11		++		
CRU... 8	16		-		178	+	0	0	0	15	15	+/-	> 1 a	+
PEY... 9	17		-		175	+	+	+	+/-	12	15	+		
LEG... 10	17		-	+	157	0	+	0	+	15	12	++		
SON... 11	22		-		177	+	0		+		15	+	> 7 a	+
TOU... 12	31		-			+					28	++		
RAN... 13	44		-			+			+		44	+		
GIHR.. 14	15	+	-	+	170	+	0	0	0		14	+++	> 1 a	
SCH... 15	16	+	-		173	+	0	0	0		15	++	> 6 m	
PAR... 16	19	+	-	+	179	+	+	+	+		+/-			
SOL... 17	19	+	-	+	186	+	0	0	+		+/-			

ETUDE BIOLOGIQUE

	Age	17 CETOSTEROIDES en mg.					OESTROGENES en µg			17 OH mg.	Prégnandiol mg.	Prégnantriol mg.
				D	G	D+G			G			
BOL	15		5,5				Tot O	30 25				
CAR	16		3,7				Tot O	25 t2				
SAU	16		4,5				Tot O	35 0				
KAR	30		9,9		16,3			35	25	8,7		
CRU	16		7,5		8,6			10	5	3,7	0,5	
PEY	16		9		10,6			5	10	6	1	
LEG	17	Tot A+E DHA	7 3 0,2	4,2 3,1		4,8 3,5	T O+D	8 4	9-4 7-12	4,9	t2	0,7
SAN	22		20				Tot O	20 50				
TOU	31	Tot A+E	8 5			2 1,8	T O+D	12 7	15 6	4,4		
RAN	44	Tot A+E	4,4/2 0,8			t2	T O+D	6 3	4 2	2		
GIR	15	Tot DHA	12,4 4,2	2	13			10	10	8,3		
SCH	16	Tot A+E	3	1,6		3,2	Tot T O+D	15 8 4	24 8	3		
PAR	19		8,5	2				15 10		7,4	1	
SOL	20		9,4	1	10,5	5,5		20	10	9,2		

ABREVIATIONS : D - Sous dexaméthasone
G - Après gonadotrophines choriniques
O - Oestrone
D - Oestradiol
T - Oestriol
A+E - Androstérone + Etiocholanolone
DHA - Déhydro-épi-androstérone.

Quels sont les principaux caractères de ces gynécomasties ?

- Date d'apparition :

Comme l'ensemble du syndrome, la gynécomastie se constitue dans la règle à la puberté. KLINEFELTER et collaborateurs notent son apparition de 0 à 6 ans après le début de la puberté.

Nous retrouvons, dans l'ensemble, cette notion, avec quelques nuances : un malade a vu apparaître sa gynécomastie plusieurs années avant la puberté ; chez deux autres, au contraire, la gynécomastie n'est survenue qu'à l'âge adulte : à 28 et 44 ans (Pour ce dernier, la gynécomastie a eu un début brusque en cours d'hospitalisation et pourrait être rapportée soit à la prise de dexaméthasone, soit à une pneumopathie aiguë). Enfin, chez un malade, le début de la gynécomastie n'a pu être rapporté avec certitude à la puberté.

- Syndrome clinique :

HELLER et NELSON ont tenté d'établir un parallélisme entre la gynécomastie et l'importance du syndrome hypogonadique, opposant les cas sans eunuchoïdisme avec gynécomastie importante et constante, aux cas avec eunuchoïdisme franc, sans gynécomastie apparente. Ce schéma paraît excessif et n'a pas été confirmé par la suite.

Certes, KLOTZ et SORS ne retrouvent que deux petites gynécomasties dans leurs 6 cas qui tous ont un hypogonadisme net.

Mais HOWARD et coll., dans leurs 28 cas, donnent les proportions suivantes :

8 eunuchoïdismes marqués dont 6 avec gynécomastie ;
20 eunuchoïdismes frustes dont 15 avec gynécomastie.

L'analyse de nos observations ne confirme pas non plus le schéma de HELLER et NELSON; tout au plus,

notons-nous que les gynécomasties importantes se voient chez les sujets dont la taille est inférieure à 1 m.75. Nous ne trouvons pas non plus de rapport avec l'adiposité ni la morphologie gynoïde.

- L'aspect histologique des gynécomasties est banal : simple hyperplasie des galactophores avec conjonctif abondant.

- Syndrome biologique :

Les oestrogènes sont, dans la majorité des cas, normaux, tout au moins dans le chiffre total de leur élimination urinaire. Ils ne sont pas modifiés par l'administration de gonadotrophine chorionique (8 fois sur 9). L'étude analytique montre une modification du rapport Oestrone + Oestradiol / Oestriol.

GIORGI et SOMMERVILLE constatent que ce rapport, trouvé à 1,8 chez les sujets normaux, était abaissé à 0,8 chez les Klinefeltériens. (Ils trouvent d'ailleurs le même abaissement chez des sujets porteurs de gynécomastie sans syndrome de Klinefelter).

L'étude de ce rapport chez 4 de nos malades confirme cette donnée en montrant chaque fois des valeurs basses : 0,50 / 0,50 / 0,50 / 0,58. Cependant, nous avons été incapable de tirer de cette anomalie une explication pathogénique, l'oestriol n'ayant pas d'action oestrogénique.

Les 17 cétostéroïdes sont en général normaux ou abaissés. Un de nos malades a un chiffre élevé. De toute façon, il paraît bien établi actuellement que ces 17 cétostéroïdes sont d'origine essentiellement surrénalienne et n'ont qu'un faible pouvoir virilisant. Les dosages après gonadotrophines montrent, en effet, qu'il n'y a pas de réponse. Nous avons pu le vérifier 7 fois sur 9. L'existence d'un hypoleydigisme, soutenue pour la première fois par DE LA BALZE et coll., est actuellement admise par la plupart des auteurs.

La pathogénie des gynécomasties dans le syndrome de Klinefelter reste encore mystérieuse.

La théorie initiale, proposée par KLINEFELTER et coll., faisait intervenir une hormone hypothétique, l'inhibine, d'origine sertolienne, cette hormone ayant une action freinatrice sur la sécrétion de F.S.H. et le développement mammaire. Cette théorie est actuellement complètement abandonnée.

Nous pensons qu'il faut faire intervenir deux ordres de facteurs :

- Un facteur déclenchant, qui est en règle générale le phénomène pubertaire, et nous devrons rechercher à ces cas une explication commune aux gynécomasties pubertaires.

- Ce facteur déclenchant agit sur un terrain favorisant. On peut se demander si cette prédisposition est liée directement à l'anomalie chromosomique du syndrome ou s'il s'agit seulement de l'hypoleydigisme, dont on a vu plus haut qu'il était à lui seul capable de favoriser l'apparition de gynécomastie.

b)- Les cryptorchidies sont une cause fréquente d'atrophie testiculaire.

On peut rencontrer cette anomalie dans des eunuchoïdismes hypogonadotrophiques (Nous en avons précédemment cité 2 cas), et on a longtemps traité, parfois avec succès, les cryptorchides par des gonadotrophines.

Cependant, un simple déficit en gonadostimulines ne paraît pas suffisant pour expliquer cette maladie. On admet actuellement que ces testicules qui migrent mal sont le siège d'un trouble fondamental. L'ectopie peut d'ailleurs être associée à une autre anomalie constitutionnelle : syndromes de Klinefelter (dont nous avons rapporté 2 cas), hypospadias (dont ROCHER, LACHAPELE, HIRTZ rapportent 2 cas dans

une même fratrie).

Cliniquement, plusieurs éventualités peuvent se présenter à l'examen d'un adulte :

- Testicules encore ectopiques et atrophiques ;
- Testicules descendus chirurgicalement, mais atrophiques (On peut alors s'interroger sur le rôle du traumatisme chirurgical) ;
- Testicules apparemment normaux après thérapeutique, mais dont on peut craindre qu'ils ne soient, en fait, plus ou moins altérés.

La survenue de gynécomastie chez des sujets ayant ou ayant eu une ectopie est signalée par plusieurs auteurs et notamment :

- IMPALLOMENI : 7 cas sur une statistique de 491.
- KAUFHOLD : 26 cas d'"hypoplasie ou cryptorchidie".
- WHEELER et coll. : 2 cas sur 160.
- SIRTORI - VERONESI : 3 cas sur 108.
- AMALRIC et coll. : 2 cas sur 113.

Aucun cependant n'en donne d'analyse détaillée. Aussi croyons-nous intéressant d'en rapporter 4 nouveaux cas.

OBSERVATION N° 18 :

Monsieur PUN... a été opéré à 11 ans d'une ectopie bilatérale. L'atrophie testiculaire est constatée deux mois après, ce qui laisse penser que l'acte chirurgical a été nocif. La gynécomastie apparaît à 32 ans, loin de tout traitement hormonal, alors que le malade constitue une obésité (19 kilos en 6 mois).

L'examen, à 32 ans, montre un eunuchoïdisme marqué (1 m.77) avec obésité (87 kg.). Les testicules ont la taille d'un petit pois. Biologiquement, on constate une élévation des gonadotrophines au-delà de 200 u.s., des 17 cétostéroïdes abaissés : 4,9 et 5,9, puis normaux : 11,8 et 12,6.

OBSERVATION N° 19 :

Monsieur NAB... a été opéré d'une ectopie testiculaire à 13 ans, à gauche, et à 14 ans, à droite (atrophie testiculaire déjà marquée). La gynécomastie est apparue vers 10-11 ans, avant les premiers signes pubertaires qui ont été tardifs.

Examiné à l'âge de 31 ans, on lui trouve une gynécomastie importante, prédominant à gauche (mandarine), un morphogramme gynoïde, mais non macroskèle, une verge et une pilosité normales ; il a des rapports sexuels ; par contre, ses testicules sont tout petits.

Histologiquement, le tissu leydigien est à peu près normal, mais les tubes dilatés et un peu épaissis n'ont qu'un contenu sertolien.

Le bilan biologique montre :

- Chromatine sexuelle négative.
- Gonadotrophines : 50 unités.
- 17 cétostéroïdes : 8,5 (14,5 après gonadotrophines).
- Oestrogènes : 15 µg (25 après gonadotrophines).
- Prégnandiol : 1 mg. (2,2 après gonadotrophines).

OBSERVATION N° 20 :

Monsieur AND... a été traité de 6 à 12 ans pour une ectopie testiculaire par Antéparsine et glossettes de Stérandryl. Sa puberté a commencé à 12 ans. Sa gynécomastie est apparue vers 16 ans.

Examiné à l'âge de 18 ans, on lui trouve :

- une gynécomastie volumineuse (orange), peut-être aggravée par les traitements qu'il a reçus pour elle : Cycladiène, puis Stérandryl ;
- un morphogramme gynoïde macroskèle ;
- mais un aspect normal de la pilosité et de la verge ;
- des testicules un peu petits (grosse amande).

Histologiquement, le tissu leydigien est rare,

mais les lésions sont surtout tubulaires, avec diminution de taille, sclérose importante, hyalinisation complète de 30 % des tubes, arrêt de la spermatogenèse.

Le bilan biologique montre :

- Chromatine sexuelle négative ;
- Gonadostimulines : 50 unités-S. ;
- 17 cétostéroïdes : 14,7 (après gonadotrophines : 20,7) ;
- Oestrogènes : 10 µg (après gonadotrophines: 65 µg);
- Prégnandiol : 4,1 (après gonadotrophines : 10).

Enfin, l'histologie de cette gynécomastie déjà ancienne (2 ans) montre seulement un tissu conjonctif fibreux englobant des galactophores dont l'épithélium n'est pas hyperplasié.

OBSERVATION N° 21 :

Monsieur CHA... a été opéré à 5 ans d'une double ectopie. La gynécomastie est apparue à 16 ans, à peu de distance des premiers signes pubertaires.

Examiné à l'âge de 18 ans, on lui trouve :

- une gynécomastie moyenne, prédominant à droite (grosse figue) ;
- un morphogramme longiligne, un peu macroskèle ;
- une pilosité peu développée, une verge normale ;
- des testicules très petits (haricots) et mous.

Il n'y a pas d'analyse biologique ni histologique.

Au total, on peut opposer deux tableaux :

- La première observation, où l'eunuchoïdisme est très marqué et probablement en rapport avec le traumatisme opératoire. La gynécomastie survient tardivement, sur un terrain d'hypogonadisme voisin de l'anorchidie.

- Les trois suivantes, où l'hypogonadisme est moins profond, avec atteinte prédominante des tubes, qui paraît être plus directement en rapport avec la "cryptorchidie-maladie" ; la gynécomastie survient à la puberté.

c)- D'autres affections testiculaires constitutionnelles ont été signalées comme des causes possibles de gynécomastie.

Nous citerons deux observations d'agénésie de la lignée séminale :

= L'une de HOWARD et coll. : 18 ans. Testicules cliniquement normaux; mais, à la biopsie, absence isolée de cellules germinales sans altération des parois tubulaires. 17 cétostéroïdes : 10 mg. Gonadotrophines supérieures à 13, inférieures à 96 u.s.

= L'autre de HUGUENIN-AKOUN : 17 ans. Diabète. Pilosité pauvre. Testicules cliniquement normaux ; mais, à la biopsie, tubes à paroi normale et contenu uniquement sertolien. 17 cétostéroïdes : 7,6. Oestrogènes : 53 µg. Prégnandiol : 8 mg.

Nous rapporterons pour mémoire une série d'observations difficiles à classer.

= Certaines, comme celles de CROOKE (1946), RICHARDSON (1946), SPANKUS, GRANT (1947), COURVOISIER, LABHAST (1950), se rapprochent du tableau du syndrome de Klinefelter.

= D'autres sont des gynécomasties familiales observées à la puberté, chez des frères présentant également hypogonadisme et hypospadias ; des cas de ce genre sont rapportés par FERREMAN (1954), PETERS, SIEBER, DAVIS (1955), ROCHER, LACHAPELE, HIRTZ (1957). Dans ce dernier cas, l'un des deux frères a une chromatine sexuelle négative, l'autre une chromatine positive vérifiée plusieurs fois ; tous deux ont eu une ectopie opérée.

Enfin, il convient de signaler que certains malades porteurs de gynécomastie sont présentés comme ayant un hypogonadisme dont on ne précise pas la cause.

On retrouve parfois cette notion d'un hypogonadisme idiopathique, modéré généralement, dans certaines gynécomasties apparemment déclenchées par une autre cause, un traumatisme thoracique, une tuberculose pulmonaire, un traitement androgénique.

oo

4°)- La pathogénie de la gynécomastie dans l'hypogonadisme

est encore hypothétique.

L'hypogonadisme paraît constituer essentiellement un terrain prédisposant.

Il est rare qu'il puisse être mis seul en cause ; encore, dans ces cas-là, peut-on être frappé de voir parfois survenir inopinément la gynécomastie alors que l'hypogonadisme est déjà ancien.

Habituellement, la gynécomastie est en rapport avec une circonstance étiologique surajoutée :

- thérapeutique (gonadotrophines ou androgènes),
- pathologique,
- ou physiologique : la puberté. Il est de fait que la plupart des gynécomasties attribuées à un hypogonadisme constitutionnel apparaissent à la puberté.

Par quel mécanisme peut intervenir l'hypogonadisme ?

= La théorie la plus communément admise est qu'il faut faire intervenir une baisse du rapport androgènes / oestrogènes.

Les oestrogènes, même lorsqu'ils ne sont pas

franchement en excès, auraient une action mammotrope accrue, parce que non compensée par les androgènes.

Cette théorie pourrait s'appliquer, à la rigueur, aux gynécomasties après traumatisme ou orchite ourlienne, où l'on a pu constater plusieurs fois une certaine élévation des oestrogènes. Elle est plus difficile à admettre lorsque les oestrogènes restent bas comme dans le syndrome de Klinefelter. Elle ne repose d'ailleurs que sur une conception un peu finaliste de la physiologie. Les études expérimentales sur l'action antagoniste des androgènes ne nous paraissent pas suffisamment démonstratives ; elles sont trop rares en tout cas. Au contraire, beaucoup d'expériences font la preuve d'une action mammotrope des androgènes à doses fortes.

= Doit-on faire jouer un rôle aux androgènes d'origine surrénale ?

Dans cette conception, la suppléance surrénalienne fournirait des androgènes d'action hormonale différente de celle des androgènes testiculaires, qui pourraient être tenus pour responsables de la gynécomastie.

Cette théorie ne peut s'appuyer sur aucun argument précis, car on ne constate pas, en règle générale, d'hyperfonctionnement cortico-surrénalien, et, d'autre part, l'action mammotrope, qui a été essentiellement démontrée pour la DOCA, ne se produit qu'avec des doses fortes.

Nous pensons cependant qu'on ne peut éliminer complètement cette hypothèse.

= Une troisième théorie peut être suggérée, qui ferait intervenir une problématique mammotrophine hypophysaire de type I.

L'existence de cette hormone peut être admise avec quelque vraisemblance depuis l'isolement, par DAMM et TURNER, d'une hormone hypophysaire à forte

action mammogène type II.

Dans cette théorie, l'hypersécrétion de mammotrophine serait la conséquence de la défreination diencéphalo-hypophysaire par défaut d'androgènes.

= Dans certaines formes d'hypogonadisme, la lésion principale porte sur la lignée séminale, certaines cryptorchidies et surtout l'agénésie de la lignée séminale.

De tels cas sont bien difficiles à expliquer, car on ne voit pas quel mécanisme hormonal pourrait intervenir. On sait seulement qu'il s'agit de gynécomasties pubertaires, et c'est sans doute dans ce fait qu'il faut chercher l'explication pathogénique.

o o

GROUPE II (B)

LES TROUBLES NUTRITIONNELS

1°)- L'obésité.

Elle constitue plus un diagnostic différentiel qu'étiologique. Cependant, AMALRIC et coll., en utilisant systématiquement la mammographie, estiment avoir pu faire ainsi, dans certains cas, le diagnostic de gynécomastie, alors que la clinique n'était pas probante (13 cas sur 113). Ils sont ainsi les seuls à citer l'obésité comme cause unique de gynécomastie dans 7 cas. Nous avons pu rencontrer assez souvent l'obésité au cours des gynécomasties pubertaires, où sa signification devient plus limitée. De toute façon, les faits rapportés sont trop rares pour qu'on puisse en tirer une conclusion.

°°

2°)- Les syndromes carentiels.

Ils sont cités par quelques auteurs comme WHEELER (1 cas), SIRTORI et VERONESI (4 cas sur 108), CERVINO et coll., AMALRIC (1 béribéri).

En fait, la plupart des cas sont "historiques"; ils ont été signalés au décours de la deuxième guerre mondiale, chez les prisonniers de guerre soumis pendant longtemps à une restriction alimentaire sévère, associée à une carence vitaminique. Les principales publications sont dues aux auteurs américains : MASSELMAN (1945); KLATZKEN, SALTER, HEIM (1947) ; HEBBS (1947) ; JACOBS (1948). Citons, en outre, les travaux de BESNARD (en France), de WEITZ et BORDASCH (en Allemagne).

La plupart des auteurs accordent une fréquence

d'environ 10 % à la survenue de gynécomastie chez les survivants. La plus importante statistique est celle de JACOBS qui porte sur 9.000 prisonniers de guerre, dont 6.600 survivants ; il retrouve 300 gynécomasties, mais estime que le chiffre réel est double.

L'histoire de ces malades fait ressortir quatre facteurs étiologiques :

1)- La gynécomastie est survenue chez des sujets en état d'hypogonadisme. La sinistre expérience des camps de concentration nazis a rendu désormais classique le syndrome d'hypogonadisme par dénutrition grave : disparition de la libido et des pollutions nocturnes; altération du système pileux, chute des poils, pousse de la barbe ralentie, peau sèche, cheveux fins ; atrophie testiculaire progressive. Cet hypogonadisme aurait une origine complexe, où l'hypopituitarisme fonctionnel serait au premier plan.

2)- Dans un très grand nombre de cas, la gynécomastie est apparue sous l'effet d'une normalisation de la ration alimentaire.

MASSELMAN et surtout JACOBS rapportent ces cas avec précision, en notant que la gynécomastie est apparue trois semaines à trois mois après l'arrivée de colis de la Croix-Rouge. On a ainsi assisté, dans les camps de prisonniers du Pacifique, à de véritables épidémies de gynécomasties. Ultérieurement, avec l'épuisement des colis Croix-Rouge, la gynécomastie a régressé, pour récidiver au moment de la libération.

Ce qui paraît le plus remarquable dans ces cas, c'est que la gynécomastie a été accompagnée avec une grande netteté de signes de virilisation, augmentation de volume des testicules, repousse des poils, réapparition de la libido. Il ne paraît pas possible de faire intervenir, dans ces cas, une sécrétion d'oestrogènes. JACOBS note d'ailleurs que ces gynécomasties, généralement sensibles ou douloureuses,

sont parfois le siège d'une sécrétion (3 % des cas).

Le rôle prédominant de la réalimentation n'est cependant pas admis par tout le monde. KLATSKIN et coll., sur 48 cas, notent 27 fois l'existence d'une gynécomastie avant toute réalimentation, celle-ci n'aggravant la gynécomastie que 8 fois. Cependant, cette étude porte sur des prisonniers au moment du rapatriement et on n'a pas de précision sur l'état antérieur.

3)- Le rôle de la carence vitaminique (scorbut, xérophtalmie, béribéri, ariboflavinose, pellagre) a été évoqué par HIBBS, qui avait plutôt noté une amélioration de la gynécomastie après l'arrivée de colis Croix-Rouge.

4)- L'existence d'une prédisposition constitutionnelle est mentionnée par JACOBS, qui note que 50 % des prisonniers atteints de gynécomastie avaient déjà eu une gynécomastie pubertaire.

Au total : Dans la majorité des cas, l'histoire paraît se résumer ainsi :

- Survenue chez des sujets souvent déjà prédisposés ;

- en état d'hypogonadisme profond avec hypopituitarisme ;

- à l'occasion de la réalimentation entraînant une reprise de l'activité endocrinienne avec signes de virilisation.

Il semble indiscutable que, dans un grand nombre de cas, la gynécomastie coïncide avec la reprise de l'activité endocrinienne. On peut évoquer, à ce sujet, différents mécanismes :

- Le rôle des androgènes ; il est certain que la gynécomastie coïncide avec leur augmentation. Mais est-elle due directement aux androgènes ?

- Il semblerait plus vraisemblable d'expliquer

la gynécomastie par une action directe de l'hypophyse qui entraînerait simultanément gynécomastie et reprise du fonctionnement testiculaire. L'aspect parfois secrétoire de l'hyperplasie glandulaire serait en faveur de cette thèse.

- Doit-on faire jouer un rôle aux oestrogènes, malgré l'existence de signes de virilisation, SALTER, KLATSKIN ne les ont pas retrouvés augmentés chez les prisonniers rapatriés. Mais on ne peut s'empêcher d'établir la comparaison de ces cas avec la survenue de gynécomastie chez les sujets hypogonadiques traités par les gonadotrophines chorioniques. On a vu, plus haut, qu'il existait généralement, dans ces cas, une hyperoestrogénie.

Certains auteurs (KYLE, JACOBS) ont supposé l'existence d'une hyperoestrogénie relative d'origine hépatique, les fonctions anti-oestrogènes du foie restant perturbées alors que la sécrétion testiculaire a déjà augmenté.

Nous rappelons cette théorie classique, mais il nous semble excessif de faire dépendre de l'état hépatique l'ensemble du syndrome. Peut-être, d'ailleurs, les deux mécanismes existent-ils simultanément.

Signalons enfin l'hypothèse de GLASS et coll., selon laquelle interviendrait la carence en un principe nécessaire à l'inactivation hépatique des oestrogènes.

oo

3°)- Les affections hépatiques.

Depuis les premières observations de CORDA (1925) et SILVESTRINI(1926), le rôle étiologique des affections hépatiques et tout spécialement des cirrhoses du foie a été largement confirmé. Dès 1934, BERGONZI notait, dans la littérature, 60 cas relevant de cette étiologie. Par la suite, on la retrouve avec une fréquence variable dans les statistiques de

IMPALLOMENI (36/391), KAUFHOLD (3/120), WHEELER et coll. (3/160 cas personnels), SIRTORI-VERONESI (24/108 cas personnels), TREVES (1/406 cas personnels), AMALRIC et coll. (2/113 cas personnels), ce qui correspond à une fréquence moyenne de 5 % environ.

LA CIRRHOSE est le plus souvent en cause, car c'est le type même de l'insuffisance hépatique chronique. Lorsqu'on songe à la fréquence extrême de la maladie, on pourrait penser que la gynécomastie y est rare. Cependant, LLOYD et WILLIAMS, la trouvent chez 55 cirrhotiques avec une fréquence de 40 %. La même proportion est retrouvée par BENETT au cours d'une étude anatomo-pathologique portant sur 20 cas.

Si cette proportion élevée est probablement supérieure à la fréquence réelle de la gynécomastie, sans doute la retrouverait-on encore fréquemment si on la recherchait systématiquement en tenant compte des hyperplasies minimes.

Le mécanisme de la gynécomastie dans la cirrhose tient compte d'un certain nombre de facteurs associés.

a)- L'hypogonadisme est actuellement admis comme une complication courante au cours des cirrhoses.

L'atrophie testiculaire fait partie intégrante du syndrome de SILVESTRINI-CORDA. Sa fréquence au cours des cirrhoses pourrait être évaluée aux deux tiers des cas (BARR, LLOYD) ; elle est plus grande encore dans les formes avec gynécomastie (IMPALLOMENI, LLOYD, GLASS). Elle comporte essentiellement une atteinte des tubes et de la lignée séminale (BENETT).

Mais l'existence d'un hypo-leydigisme pourrait être évoquée devant les perturbations de la fonction sexuelle et surtout la dépilation corporelle, sur laquelle insistent OLMER et coll. : chute de la pilosité axillaire, raréfaction de la

pilosité pubienne qui prend une topographie féminine.

Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires est d'ailleurs souvent abaissé, comme le notent FIRKET et NIMANE (9,3 mg.), OLMER et coll. (9,8 mg.), RUPP (3,1 mg., 4,2, 0,7, 3,8, 0,7). GLASS et coll. retrouvent au dosage biologique des taux faibles (6-4 U.I.) ou nuls. LLOYD et WILLIAMS notent l'abaissement des 17 cétostéroïdes et l'absence d'androgènes libres.

Cet hypogonadisme a vraisemblablement une origine hypophysaire, tout au moins en partie. L'aspect histologique des testicules plaide en faveur de cette théorie, et d'autre part un abaissement des gonadotrophines au-dessous de 6 U.S. a été effectivement noté par LLOYD-WILLIAMS (3 cas) et RUPP et coll. (3 cas).

b)- Les modifications du métabolisme des oestrogènes sous l'effet de l'insuffisance hépatique ont été depuis longtemps considérées comme un facteur déterminant. Le foie n'assurant plus normalement la conjugaison des oestrogènes, il y aurait un excès d'oestrogènes libres qui déterminerait la féminisation, alors que le chiffre total des oestrogènes urinaires resterait peu modifié, normal ou légèrement élevé (OLMER).

Nous citerons, à ce sujet, les études de GLASS et coll., COODLEY et MOLLE (évolution favorable d'une forme stéatosique), RUPP et coll.

(Tableau p. 106)

Ces résultats sont, certes, évocateurs, mais trop peu nombreux pour être suffisamment probants.

c)- Le rôle de l'hypophyse.

Certains auteurs rapportent l'existence d'une hyperplasie du lobe antérieur de l'hypophyse (FITTIPALDI, BERGONZI, cités par IMPALLOMENI). BARR précise qu'il s'agit d'une hyperplasie des cellules

AUTEURS	OBSERVATION	OESTROGENES	
		Totaux	Libres
GLASS	1	10,5 µg	10,5 µg
	2	15	15
	3	6	6
	4	15	15
	5	12	10,5
COODLEY		260	128
		85,5	75
		60	30
RUPP	1	>200 u.s.	132 u.s.
	2	(132	(132
		(44	(<12
		(>132	(12
	3	132	
	4	12	12
		24	12

basophiles.

Il est peu probable, dans ce cas, que l'hypophyse intervienne par sécrétion de principe mammotrope : la parenté de ces principes avec la somatormone et la prolactine évoquerait plutôt une origine éosinophile.

D'autre part, la baisse des gonadotrophines paraît bien établie.

d)- <u>On serait tenté de réunir tous ces faits en construisant la théorie suivante</u> :

. Le trouble hépatique initial entraîne un défaut de conjugaison des oestrogènes et un excès

d'oestrogènes libres.

Ces oestrogènes, d'une part freinent la sécrétion hypophysaire de gonadostimulines, provoquant l'atrophie testiculaire, d'autre part stimulent la sécrétion d'autres principes hypophysaires d'origine basophile (ACTH ?), enfin agissent sur les glandes mammaires à la faveur de l'hypogonadisme et peut-être aussi des perturbations vasculaires locales, liées à l'hypertension portale.

On doit reconnaître cependant que cette théorie repose sur des bases trop fragiles pour constituer autre chose qu'une hypothèse séduisante.

e)- L'intervention d'autres facteurs doit être aussi envisagée.

Il faut tenir compte de l'état de dénutrition dans lequel se trouvent ces malades, dénutrition d'étiologies multiples, psychique, gastrique et hépatique.

Et certains auteurs, comme KARK, MOREY et PAYNTER, ont fait le rapprochement entre les cirrhoses et les états de dénutrition en décrivant deux types de gynécomasties :

- celles qui surviennent au cours des cirrhoses graves et qui correspondraient au tableau précédent, la gynécomastie accompagnant le syndrome hypogonadique ;

- celles, au contraire, qui apparaissent au cours de l'amélioration de la cirrhose sous l'influence d'une réalimentation et d'une reprise de poids avec balance azotée positive.

Ils en rapportent, pour la première fois, 9 observations, dans lesquelles la gynécomastie apparaît trois semaines à quatre mois après le début de l'amélioration clinique, précédée d'une augmentation de volume des testicules et suivie de peu par la repousse des poils.

Nous rapportons ici une observation dans laquelle la gynécomastie est peut-être liée à la thérapeutique :

OBSERVATION Nº 22 :

Monsieur DAU... est traité depuis l'âge de 53 ans pour une cirrhose qui s'est accompagnée au début de pleurésie double et d'ascite.

Hospitalisé en Novembre 1961, à 54 ans, il n'a pas alors de gynécomastie. Il reçoit alors une thérapeutique comportant essentiellement des diurétiques, du cortancyl et de l'aldactone ; notamment 30 mg. de cortancyl pendant un mois, en Novembre et Décembre, puis en Janvier 1962. L'aldactone est donnée par petites cures séparées de 2-3 jours, avec des intervalles de 3-4 jours, du milieu de Décembre 1961 jusqu'au mois de Mars 1962.

C'est à la fin du mois de Février, après six semaines d'aldactone, qu'apparaît la gynécomastie, inopinément, en quelques jours ; elle est volumineuse (mandarine) et douloureuse. Elle régressera d'elle-même au bout de quinze jours.

Nous revoyons ce malade après un séjour en chirurgie pour un étranglement herniaire ombilical. Sa gynécomastie persiste encore, mais elle a beaucoup régressé ; elle a le volume d'une figue, étalée. Si la dépilation axillaire est présente, on ne retrouve, par contre, ni dépilation pubienne ni anomalie testiculaire (taille d'une prune et consistance ferme).

Les dosages hormonaux pratiqués en Février-Mars montrent : Gonadotrophines normales (5 + 25 -) ; 17 cétostéroïdes effondrés : 1,5 ; 17 OH bas : 2,8 ; alors que les oestrogènes restent bas : Oestriol 15 µg, Oestrone + Oestradiol 7 µg.

D'AUTRES AFFECTIONS HEPATIQUES ont pu être mises en cause.

Cancer du foie : une observation de DELGUERRA

en 1931, avec testicule atrophique.

Foie cardiaque : Observations de RUPP, de METHOEFER, de BERTOLOTTI. Encore doit-on tenir compte ici du rôle des digitaliques dont l'action paraît bien démontrée.

Hépatite virale subaiguë : KLATSKIN et RAPPAPORT en rapportent 2 observations, dans lesquelles la gynécomastie est apparue en période de convalescence.

Enfin l'hémochromatose a été citée par WHEELER (1 observation) et RUPP et coll. (1 observation).

On sait actuellement que le syndrome endocrinien des hémochromatoses est lié, pour une part, à l'existence d'un hypopituitarisme. Le fait est, en tout cas, tout à fait établi pour ce qui concerne l'hypogonadisme.

Le bilan biologique du malade de RUPP et coll. comporte les résultats suivants : Gonadotrophines : inférieures à 6 u.s. ; 17 cétostéroïdes : 1,5 ; oestrogènes : totaux 44 et 132 u.s., libres 12 et 44 u.s.

Nous rapportons une observation, dans laquelle la cirrhose peut être rapportée à une hémochromatose, encore qu'il nous manque la preuve histologique.

OBSERVATION N° 23 :

Monsieur ROL... est hospitalisé à l'âge de 50 ans. On note d'emblée, dans ses antécédents, deux accidents neurologiques qui, peut-être, jouent un certain rôle : hématome sous-dural post-traumatique trois ans plus tôt, hémiplégie gauche brusque un mois plus tôt.

Mais, à l'examen de ce malade, on est frappé de l'existence d'une gynécomastie douloureuse, plus importante à gauche, d'une hépatomégalie avec pigmentation cutanée notable, atrophie testiculaire et dépilation discrète.

Le bilan biologique comporte : glycémie 1,92 sans glycosurie, fer sérique 300 µg ; 17 cétostéroïdes 1,2-3,6 (sous gonadotrophines 5 mg), 17 OH 1,8-2,5-2,91 ; oestrogènes

totaux ..... 15 µg (sous gonadotr. 25
oestriol ..... 15 µg (" " 30
oestrone + oestradiol 5 µg (" " 5

On notera la réponse testiculaire faible mais présente, réponse portant seulement pour les oestrogènes sur la fraction oestriol.

o o

4°)- En conclusion :

Les gynécomasties par troubles nutritionnels font intervenir plusieurs facteurs étiologiques qui peuvent ajouter leur action propre :

- Hypogonadisme, le plus souvent hypogonadotrophique;
- Réalimentation, avec remise en jeu d'une sécrétion hypophysaire ;
- Insuffisance hépatique entraînant une hyperoestrogénie relative.

o o

G R O U P E II (C)

LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

La longue liste d'affections neurologiques à qui on a attribué un rôle étiologique pourrait faire croire à tort qu'il s'agit de causes fréquentes. En réalité, chacune n'est responsable que d'un nombre restreint de cas, voire une seule observation de gynécomastie.

Nous n'avons pas relu les observations de LANGE (traumatisme crânien), PARHON (méningo-encéphalite), Cl. LAROCHE (maladie de Parkinson), MENVILLE (Wilson fruste) qui sont signalées par de GENNES et GUYOT. Par contre, nous pensons qu'il convient de mettre formellement en doute une série d'étiologies classiques dont nous avons pu contrôler les observations :

- La dystrophie myotonique (NADLER), qui est associée à un syndrome de Klinefelter (I)

- La leucotomie bilatérale (ROTHER, POLL), qui est une observation d'hyperplasie mammaire chez une femme.

- Enfin, différentes étiologies citées par MARANON :

  - méningo-encéphalite avec épilepsie ;
  - maladie de Friedreich avec diabète insipide;
  - myopathie atrophique pseudo-hypertrophique,

où la survenue de la gynécomastie en période pubertaire réduit notablement la valeur des observations.

- Par contre, la notion d'atrophie testiculaire qui apparaît dans un certain nombre d'observations nous permet d'aborder cette question avec des documents plus homogènes.

Nous étudierons donc successivement :

. les syndromes neurologiques avec hypogonadisme ;

. les syndromes neurologiques sans hypogonadisme apparent.

1°)- Les syndromes neurologiques avec hypogonadisme.

La possibilité d'atrophies testiculaires d'origine neurologique est actuellement bien établie, tant sur le plan clinique qu'expérimental.

a)- Expérimentalement, SOULAIRAC et SOULAIRAC ont démontré l'existence d'un contrôle hypothalamique direct du fonctionnement testiculaire, contrôle exercé par les noyaux postérieurs de la région mamillaire et principalement par les noyaux mamillaires médians.

La lésion de cette région provoque électivement une atrophie testiculaire. Les lésions histologiques portent essentiellement sur les tubes dont la membrane s'épaissit et où la lignée spermatique disparaît ; mais elles peuvent aussi atteindre le tissu leydigien, réalisant des aspects variables.

Le rôle des noyaux mamillaires latéraux est souligné par les mêmes auteurs, dans un travail récent. Ils provoquent par la Réserpine, à la fois une atteinte de ces formations et des altérations profondes des cellules leydigiennes.

Il semble que cette action s'exerce directement sur les gonades et non par l'intermédiaire de l'hypophyse. L'aspect réalisé n'est pas celui d'une atrophie hypogonadotrophique. D'autre part, SOULAIRAC et SOULAIRAC observent que l'administration de gonadotrophines, loin d'améliorer les lésions, les aggrave au contraire (hyalinisation massive).

Les auteurs signalent également le rôle de certaines formations sous-corticales (habenulae-fornix)

ou corticales (aires 6, 10, 24 du cortex antérieur), formations qui comportent des liaisons avec les noyaux mamillaires (MEYER, WARD, Mc CULLOCH).

Le rôle du système sympathique a été étudié par COUJARD, qui attribue un rôle fondamental aux deux ganglions prostato-, vésiculo-déférentiels et à leurs prolongements jusqu'aux testicules. La destruction unilatérale de ce ganglion ou du sympathique péridéférentiel entraîne un arrêt de la migration testiculaire, ou, lorsqu'il est en place, une disparition de la spermatogenèse. COUJARD va jusqu'à dire que c'est sur le sympathique que s'exerce l'action hormonale.

b)- Les observations cliniques confirment amplement ces données.

L'existence d'une atrophie testiculaire est retrouvée dans un certain nombre de syndromes hypothalamiques par BAUER. Ces observations témoignent de l'existence d'un contrôle direct de l'hypothalamus ; en effet, sur 12 examens histologiques de l'hypophyse, celle-ci a été retrouvée normale dix fois.

D'autre part, VAGUE, SIMONIN et coll. rapportent 3 observations d'atrophie corticale associée à des lésions importantes des testicules (hyalinisation tubulaire avec raréfaction des éléments germinaux). Ils signalent, en outre, l'existence de syndromes analogues dans l'hyperostose frontale interne et rappellent les 48 observations de MORSIER d'agénésie des lobes olfactifs avec eunuchoïdisme et hypophyse normale (10 autopsies).

Enfin, le retentissement des lésions médullaires sur le testicule a été démontré par COOPER et coll., d'une part au cours des paraplégies traumatiques (étudiées également par MAHOUDEAU), d'autre part au cours de la syringomyélie (2 cas) et d'une myélopathie dégénérative (1 cas), où la lésion histologique du testicule s'apparente à celle du syn-

drome de Klinefelter.

c)- Les observations de gynécomastie avec atrophie testiculaire et affection neurologique sont retrouvées dans des circonstances analogues.

L'atteinte des formations diencéphaliques est retrouvée dans les observations de URECHIA et MIHALESCU et de BOUDIN et collaborateurs.

- L'observation d'URECHIA comporte gynécomastie bilatérale et atrophie testiculaire, chez un homme de 50 ans, atteint d'un foyer de ramollissement du putamen gauche atteignant la région infundibulaire.

- Celle de BOUDIN et coll. comporte l'association de signes d'hérédo-syphilis nerveuse et d'un syndrome endocrinien complexe :

- obésité de type hypercortisolique,
- gynécomastie bilatérale,
- atrophie testiculaire avec dépilation,
- élévation des FSH et des phénolstéroïdes.

Des lésions nerveuses multiples sont retrouvées par VAGUE, BERNARD et coll., à l'origine de deux cas associant eunuchoïdisme et gynécomastie , avec chromatine sexuelle négative et atteinte prédominante de la lignée séminale.

On citera également l'observation de PLANANSKY et coll., où le trouble neurologique, mal élucidé, comporte l'association de troubles psychiques et médullaires, l'ensemble évoquant une maladie dégénérative. La chromatine sexuelle est négative, les gonadotrophines inférieures à 50 u.s., les lésions testiculaires mixtes : absence de maturation germinale et absence presque complète de tissu leydigien.

En fait, le seul groupe vraiment homogène est constitué par les gynécomasties liées à une affection médullaire.

En 1949, COOPER et HOEN rapportent 7 observa-

tions de gynécomastie succédant à un traumatisme rachidien compliqué de paraplégie. Ils trouvent des testicules un peu petits ; chez le seul capable d'éjaculer, une azoospermie. Enfin, deux dosages de FSH donnent un chiffre supérieur à 96 u.s.. La gynécomastie survient 13 à 20 mois après l'accident.

En 1950, COOPER, RYNEARSON, Mc CARTY et POWER reprennent l'étude de ces formes en notant qu'on retrouve, un an après le traumatisme, non seulement une atrophie testiculaire et une gynécomastie, mais aussi une baisse du métabolisme et une hypoprotidémie. Dans 4 cas de gynécomastie, ils retrouvent constamment l'atrophie testiculaire avec des taux de 17 cétostéroïdes allant de 1,5 à 5 mg..

Enfin, COOPER, RYNEARSON, BAILEY et Mc CARTY rapportent 2 cas de gynécomastie au cours d'une affection médullaire non traumatique :

- Une myélopathie dégénérative avec une atrophie testiculaire, abaissement des 17 cétostéroïdes (3,4 mg.), lésions testiculaires comportant un épaississement de la membrane basale, un arrêt de la spermatogenèse, une hyperplasie leydigienne ; celle-ci contraste avec un taux plutôt bas de FSH (50 unités-rat).

- Une syringomyélie où l'atrophie testiculaire n'est pas démontrée (mais on sait qu'on a pu en faire la preuve dans d'autres cas de syringomyélie). Les gonadotrophines sont abaissées, les 17 cétostéroïdes normaux (13,4), les oestrogènes à 10 unités-rat .

oo

2°)- Les syndromes neurologiques sans hypogonadisme apparent.

L'association d'une gynécomastie secrétante à une macrogénitosomie précoce par tumeur pinéale (OESTREICH, SLAVIK) est rapportée par MARANON qui relate à son tour trois observations de gynécomastie

pubertaire associée à une macrogénitosomie. Nous citons ces cas pour mémoire, quoique l'origine nerveuse n'en ait pas ici été prouvée.

Le rôle direct du système nerveux sur la réceptivité mammaire a été récemment souligné par SEILLE et coll., à propos d'une observation tout à fait démonstrative. Il s'agit d'un homme de 27 ans, exempt de toute anomalie endocrinienne clinique ou biologique, chez qui la gynécomastie unilatérale est apparue un mois après un zona du 6me nerf intercostal du même côté. La gynécomastie a régressé ensuite spontanément.

Une action analogue pourrait être évoquée dans les paraplégies traumatiques. Elle ne pourrait être que favorisante et en tout cas inconstante, car l'atteinte dorsale n'est pas seule en cause (5 cas sur 11).

Signalons que KLOTZ a évoqué l'action du diencéphale sur la réceptivité mammaire à propos d'une fillette dont l'asymétrie mammaire a été corrigée par une encéphalographie gazeuse.

Nous citerons enfin les 5 observations de GROSSIORD et BEAULIEU, où la gynécomastie n'a pu trouver d'explication satisfaisante.

On pourrait évoquer l'action locale du système nerveux dans 3 cas (2 P.A.A. et 1 Guillain-Barré) où l'atteinte a prédominé aux membres supérieurs et aux nerfs intercostaux. Deux fois, la gynécomastie, unilatérale, a été notée du côté des lésions prédominantes. Cependant, la gynécomastie n'est apparue que 9 à 14 mois après le début de la maladie, ce qui est, semble-t-il, trop long.

Les 2 autres cas sont une myélite d'Erb où la gynécomastie est apparue après section du nerf obturateur, et une polynévrite avec prostatectomie un an avant l'opération.

Les auteurs évoquent, à propos de ces cas, le rôle des troubles métaboliques, de l'interruption de l'activité sexuelle, des perturbations émotionnelles.

Le rôle des facteurs psychiques a été évoqué par :

- KARTING, qui remarque une fréquence accrue des gynécomasties en 1946-1947 ;

- KUHNE, pour lequel un choc émotionnel interviendrait 20 fois sur 30 (il aurait guéri une gynécomastie par psychothérapie) ;

- KLOTZ et coll., qui rapportent une observation dans laquelle un choc émotionnel suivi d'un état dépressif a joué un rôle déclenchant certain sur un terrain d'hypogonadisme antérieur.

oo

3°)- En conclusion,

Les observations de gynécomasties d'origine nerveuse sont trop rares et disparates pour qu'on puisse en proposer une explication d'ensemble.

Nous rappellerons seulement la possibilité de trois mécanismes :

- Hypogonadisme ;

- Action locale des perturbations périphériques sur la réceptivité mammaire ;

- Action du système nerveux central sur la réceptivité mammaire.

o o

GROUPE II (D)

LES AFFECTIONS ENDOTHORACIQUES

Si on met à part le dysembryome, dont le rôle étiologique est classique depuis longtemps, l'association d'une gynécomastie et d'une affection thoracique est de connaissance plus récente, la plupart des observations étant postérieures à 1950.

Elles constituent cependant un cadre étiologique assez nettement individualisé, dans lequel nous distinguerons :

1- les dysembryomes, que nous avons déjà étudiés parmi les tumeurs endocriniennes ;

2- le cancer bronchique ;

3- la tuberculose pulmonaire ;

4- les autres pneumopathies.

oo

1°)- Le cancer bronchique.

Il est certainement la cause la plus fréquente des affections thoraciques (après les dysembryomes). Dans les statistiques de WHEELER et d'AMALRIC, formant un total de 273 gynécomasties, on retrouve 8 cancers bronchiques (environ 3 %).

Ce n'est pas une coïncidence, car on constate souvent une régression de la gynécomastie après ablation de la tumeur (THIBAULT).

La gynécomastie peut survenir seule (HARDY, AMALRIC). Mais elle est beaucoup plus souvent intégrée dans un syndrome plus vaste, individualisé par

HUGUENIN et coll. en 1954, et associant "cancer bronchique - périostite des os longs - gynécomastie".

L'existence de dysacromélie d'origine thoracique est connue depuis longtemps, puisqu'elle date de la description par P. MARIE de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique (OAHP).

En 1950, BARIETY et COURY en complétaient la séméiologie en insistant sur la très grande fréquence du cancer bronchique à l'origine de ce syndrome.

La dysacromélie d'origine thoracique s'accompagne de gynécomastie avec une grande fréquence, qu'on peut évaluer à 30 ou 40 % des cas.

36 observations de cette association ont été retrouvées par CHAULET en 1957, auxquelles il ajoute 2 cas personnels. Nous y joindrons 2 observations plus récentes de HARDY et de AMALRIC.

Si on compare les fréquences respectives de l'OAHP (5-24 %) et de la gynécomastie (3-5 %) au cours des cancers bronchiques, on doit admettre qu'une telle association n'est pas le fait du hasard et que le syndrome individualisé par HUGUENIN a une réalité indiscutable.

La gynécomastie y est habituellement tardive (THIBAULT), mais on a rapporté des observations où elle a pu permettre de découvrir le cancer (MAZZI (1945), HUGUENIN, HAMARSTEN (1960), HARDY). On ne saurait trop insister sur l'importance de ce signe d'alarme, imposant un cliché thoracique devant toute gynécomastie. Les caractères cliniques sont assez banaux. Un peu plus souvent bilatérale, elle n'est pas toujours douloureuse, et la sécrétion n'y a jamais été observée. Elle diffère peu, histologiquement, de l'aspect commun. Cependant, CHAULET note qu'on a pu parfois constater la présence d'acini.

Une étude biologique du syndrome a été faite dans quelques observations, malheureusement trop rares. On a retrouvé :

- des gonadotrophines normales ou peu modifiées (SEMPLE, HAMMARSTEN) ;

- des 17 cétostéroïdes le plus souvent abaissés (3,6 à 8,3 mg.), parfois normaux (2 cas) ;

- des oestrogènes augmentés (4 cas) (HUGUENIN, CHAULET) ;

- un diabète dans 3 cas (HAMMARSTEN, HARDY).

De toute façon, l'explication de la gynécomastie doit tenir compte du syndrome osseux associé.

Les dysacromélies d'origine thoracique restent encore un syndrome mystérieux ; il a suscité des hypothèses multiples, dont aucune n'est tout à fait satisfaisante. Nous signalerons notamment :

. l'hypothèse d'une substance secrétée par le cancer et agissant au niveau du périoste ;

. l'hypothèse d'une hypersécrétion des cellules éosinophiles de l'hypophyse ;

devant quelque 13 observations où est noté un faciès acromégaloïde (BARIETY, HUGUENIN, FRIED, HAMMARSTEN) comme devant les cas de diabète.

Mais ces cas sont trop rares pour qu'on puisse faire jouer un rôle de premier plan à la somatormone. La phosphorémie est d'ailleurs normale (sauf 1 cas de BARIETY où elle atteint 135 mg. !).

Il n'en reste pas moins que l'origine hypophysaire du syndrome garde la faveur de la plupart des auteurs. Il resterait à en expliquer le mécanisme : le cancer agit-il par voie humorale ou par voie nerveuse ?

En faveur de cette dernière hypothèse, on pourrait invoquer l'action de la section des pneumogastriques, qui a pu faire régresser simultanément gynécomastie et dysacromélie, alors même que le cancer restait en place (THIBAULT) ; et, d'autre part, la dysacromélie s'associerait souvent, pour BARIETY et

COURY, avec des troubles sympathiques : hypersudation, hyperthermie cutanée, sympathalgies.

L'action régionale du cancer sur la réceptivité mammaire vient à l'esprit devant l'association de deux affections thoraciques. Cette action pourrait s'exercer soit par irritation nerveuse, soit par trouble vasculaire. Cependant, cela n'expliquerait pas les formes bilatérales, et, d'autre part, dans les formes unilatérales, la gynécomastie ne siège que 7 fois sur 10 du même côté que le cancer.

En conclusion, les faits dont nous disposons nous font admettre provisoirement à ce syndrome deux explications possibles :

- soit action directe de la tumeur sur le périoste et les glandes mammaires, sous l'effet d'une substance inconnue ;

- soit action indirecte par l'intermédiaire de l'hypophyse qui secrèterait une hormone X agissant sur le périoste et les glandes mammaires, l'action du cancer sur l'hypophyse s'exerçant soit par voie nerveuse, soit par voie humorale. Ce serait également l'hypophyse qui serait responsable des modifications hormonales.

Dans les deux cas, la proximité du cancer pourrait jouer un rôle sur la réceptivité mammaire.

oo

2°)- La tuberculose pulmonaire.

On retrouve cette cause avec une fréquence inférieure à 3 % dans les statistiques de KAUFHOLD, WHEELER et SIRTORI (10 cas). Cependant, nous avons pu citer, à propos des gynécomasties thérapeutiques, une quarantaine de cas survenus chez des tuberculeux traités par l'I.N.H..

Avec MOLINA et ABERKANE , nous pensons qu'il

faut accorder un rôle majeur à l'I.N.H. dans l'étiologie des gynécomasties des tuberculeux.

Cependant, il est indiscutable que ce facteur peut manquer. Les 4 cas de KAUFHOLD, antérieurs à 1951, n'ont certainement pas eu d'I.N.H. ; MOLINA et ABERKANE rapportent eux-mêmes une observation de gynécomastie avant tout traitement. On doit donc envisager la possibilité d'autres facteurs.

L'altération de l'état général doit certainement être mise en cause dans bon nombre de cas. Ces sujets, amaigris, dénutris, sont susceptibles d'être comparés, dans une certaine mesure, aux sujets que nous avons étudiés précédemment (gynécomasties par dénutrition).

Le malade de MOLINA et ABERKANE est porteur d'une tuberculose grave et présente des signes de carence vitaminique B6 (épreuve de charge au tryptophane).

D'autre part, la tuberculose a pu être mise en cause dans certains cas, rares, à vrai dire, d'OAHP. Nous citerons notamment un cas rapporté par VON BAMBERGER en 1890, associant à la gynécomastie un hippocratisme digital, une périostite des os longs et une pneumopathie complexe (tuberculose et dilatation bronchique). Cependant, cette explication ne saurait s'appliquer qu'à un nombre très restreint de malades.

Enfin, l'éventualité d'une atteinte tuberculeuse de la région diencéphalo-hypophysaire peut être recherchée. Elle ne paraît avoir été jamais retrouvée.

oo

3°)- Les autres affections pulmonaires.

Nous rapporterons seulement, à ce propos, quel-

ques observations isolées, qui ne sauraient, en aucun cas, constituer un cadre étiologique valable.

WHEELER cite notamment : 3 observations de bronchectasie, 1 pleurésie, 1 abcès du poumon, 1 pneumothorax spontané, 1 asthme.

THIBAULT signale la possibilité de kyste hydatique ou kyste aérien.

Dans le cas rapporté par BOULARD et coll., une bronchectasie avec hippocratisme digital est venue favoriser une gynécomastie pubertaire chez un sujet manifestant, en outre, des signes d'hypogonadisme.

KLOTZ et coll., enfin, signalent le rôle possible d'une adénopathie médiastinale de primo-infection tuberculeuse dans deux cas :

- l'un, chez un enfant de 8 ans qui, d'ailleurs, a reçu un traitement vitaminique D ;
- l'autre est une gynécomastie pubertaire apparue à 13 ans.

Dans les deux cas, la gynécomastie unilatérale siège du même côté que l'adénopathie.

oo

4°)- La pathogénie des gynécomasties d'origine thoracique fait intervenir un certain nombre de facteurs.

1)- La nature de l'affection causale, et il est indiscutable que, à côté des dysembryomes, les cancers bronchiques aient une action spécifique indiscutable.

2)- Le siège de cette affection.

Si on ne retrouve pas constamment la gynécomastie du même côté que l'affection causale, la localisation intrathoracique de la maladie a certainement un rôle.

En effet, la dysacromélie comme la gynécomastie peuvent se retrouver dans des affections intrathoraciques non cancéreuses.

D'autre part, nous voudrions souligner le rôle de la localisation pleurale, qui s'accompagnerait avec une fréquence bien plus grande d'une gynécomastie homolatérale.

Nous rappellerons, à ce propos, deux des observations de gynécomastie attribuée à la vitamine D. Dans un cas, une pleurésie double s'accompagnait d'une gynécomastie bilatérale ; dans l'autre, une pleurésie unilatérale s'accompagnait d'une gynécomastie du même côté.

ROUJEAU rapporte 3 observations intéressantes de tuberculeux pulmonaires chez qui la gynécomastie s'observe : dans 2 cas, du même côté qu'un pneumothorax compliqué de pyothorax ; dans le troisième, des deux côtés, le malade ayant eu un double pneumothorax.

Il est vraisemblable que les facteurs nerveux locaux sont plus particulièrement en cause dans les affections pleurales. KLOTZ évoque également leur rôle dans ses deux cas.

3)- Le retentissement de la pneumopathie sur l'état de nutrition du malade.

4)- Les thérapeutiques utilisées.

o o

G R O U P E II (E)

LES HYPERTHYROIDIES

Les hyperthyroïdies doivent certainement être rangées dans les causes de gynécomastie, bien que cette association, assez inattendue, n'ait pas reçu d'explication satisfaisante.

Elle a, en effet, une fréquence non négligeable puisque nous en avons retrouvé dans la littérature 27 observations. La première est due à VON BASEDOW lui-même qui la signalait en 1848 dans le syndrome qui porte son nom. Par la suite, nous retrouvons les noms de VON MICKULICZ, TROUSSEAU, CERIDI (1910), FREEMAN (1916), HAMMET (1920), JOSEPOVITCH (1931), MARANON (2 cas - 1932), STEELING (3 cas - 1932), MENVILLE (1933), STARR (2 cas - 1935), MOEHLIG (1943), BAUER (3 cas - 1951), RUPP (1951), BERSEN (4 cas - 1953), TREVES (1958), AMALRIC (2 cas-1960).

Nous en rapporterons ici une nouvelle observation :

OBSERVATION N° 24 :

Monsieur LEB..., âgé de 44 ans, est atteint depuis un an d'une maladie de Basedow typique, cliniquement et biologiquement.

Il a déjà été traité (par du Lugol, du Belladénal et du Méthylthiouracile (Frénantol composé)), mais garde un syndrome typique lorsque la gynécomastie apparaît. Elle prédomine nettement à droite (4-5 cm.), avec une certaine sensibilité.

On notera l'existence d'un morphogramme nettement gynoïde, qui n'est pas dû à une obésité (60 kg. pour 1 m.71), mais pas de signe manifeste d'hypogonadisme.

Nous n'avons pu suivre, malheureusement, l'évolution de cette gynécomastie.

On retrouve, chez ce malade, toute une série de facteurs étiologiques possibles :

- l'hyperthyroïdie elle-même ;
- l'hypertonie diencéphalo-hypophysaire ;
- le traitement du syndrome basedowien ;
- l'utilisation d'un antithyroïdien de synthèse;
- celle d'un corps (Para-oxypropiophénone) notoirement souillé d'oestrogènes ;
- enfin le terrain favorisant (morphologie gynoïde).

a)- Le rôle de l'hyperthyroïdie elle-même est probablement primordial. Il apparaît avec netteté dans les observations très détaillées de STARR et de BERSON. Ces auteurs observent constamment une disparition de la gynécomastie après thyroïdectomie. STARR note, en outre, chez un malade qui n'avait eu qu'une hémithyroïdectomie, l'existence d'une rechute de la gynécomastie du côté du lobe restant, en même temps qu'une rechute de l'hyperthyroïdie.

On peut invoquer différents mécanismes :

- L'action mammotrope directe de l'hormone thyroïdienne; si les expériences que nous avons rapportées permettent de conclure que cette hormone a une certaine action sur le tissu mammaire, elle ne semble pas capable de déterminer à elle seule une hyperplasie notable.

- L'action de l'hormone thyroïdienne sur le système nerveux peut être admise, mais sans aucune base expérimentale.

- L'action de l'hyperthyroïdie sur le métabolisme des stéroïdes est possible ; on sait qu'on retrouve assez souvent, dans l'hyperthyroïdie, une élévation des 17 hydroxycorticoïdes qui seraient essentiellement des dérivés 11 déhydrogénés (BEAULIEU).

D'autre part, RUPP et coll. signalent l'existence d'une élévation des oestrogènes dont les "pointes" (200 µg) s'accompagnent d'une recrudescence de la gynécomastie (Ils signalent, en outre, une élévation des gonadotrophines : 88 à 162 u.s.).

b)- Le rôle de l'hypertonie diencéphalo-hypophysaire a été évoqué par certains (de GENNES).

Il vient évidemment tout naturellement à l'esprit devant un syndrome basedowien. On pourrait citer en sa faveur : l'observation de VON BASEDOW, où existait une sécrétion ; celle de JOSEPOVITCH, où la gynécomastie unilatérale siège du même côté où prédomine l'exophtalmie.

Cependant, pour séduisante qu'elle soit, cette théorie peut difficilement s'appliquer aux cas (STARR, BERSON) où la gynécomastie régresse sous antithyroïdiens ou après thyroïdectomie, quand on sait que ces traitements aggravent, au contraire, l'hypertonie diencéphalo-hypophysaire.

c)- Le rôle du traitement de l'hyperthyroïdie a pu être paradoxalement évoqué dans quelques cas.

L'action de l'Iode radio-actif est signalée par BAUER et GOODWIN, qui ont vu survenir dans trois cas une gynécomastie temporaire deux à trois semaines après une dose thérapeutique. Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une action de l'Iode radio-actif sur l'hypophyse, GORMAN ayant décrit une hyperplasie à cellules chromophobes après forte dose d'Iode 131.

L'hyperstimulinie hypophysaire expliquerait, en même temps, l'existence d'une acnée, fréquemment notée par ces auteurs dans les mêmes circonstances.

Le rôle des antithyroïdiens de synthèse peut être recherché dans notre observation (Méthylthiouracile) et dans deux cas de BERSON (Méthyl-mercapto-

imidazole) où la gynécomastie est apparue en cours de traitement.

d)- En fait, ces facteurs thérapeutiques, s'ils peuvent, dans certains cas, jouer un rôle, ne sont certainement pas seuls en cause. Leur action ne se manifeste que chez des malades encore en état d'hyperthyroïdie, qui constituerait ainsi : soit la cause déclenchante à elle seule, soit seulement un terrain prédisposant.

o o

G R O U P E III

Nous réunissons, dans ce chapitre, le reliquat de notre enquête étiologique, observations rares ou disparates, où le rôle du facteur pathologique associé n'est pas toujours net, et souvent difficilement explicable.

oo

A)- ENDOCRINOPATHIES.

1°)- L'hypothyroïdie.

Nous signalons seulement cette étiologie pour mémoire, car nous n'avons pu retrouver d'observations détaillées, où le rôle de l'hypothyroïdie puisse être démontré. Les cas cités sont rares, à vrai dire.

GUYOT signale une observation de SAINTON et FERNET (1908). IMPALLOMENI cite le chiffre de 12 cas dans la littérature. On y ajoutera une observation douteuse de WHEELER et 2 cas de TREVES.

H.P. KLOTZ rapporte un cas de myxoedème, mais la gynécomastie apparaît sous traitement substitutif et il existe un certain terrain hypogonadique.

2°)- Le diabète a été signalé trois fois par WHEELER ; nous avons, en outre, vu précédemment quelques observations où il était associé à d'autres causes pathologiques.

3°)- La maladie d'Addison ne peut être mise en cause que dans un cas, de LEVRAT, ROCHE et EMERY : gynécomastie unilatérale, apparue, semble-

t-il, avant tout traitement par la DOCA. Dans ce cas, d'ailleurs, la gynécomastie s'est bilatéralisée sous traitement.

4°)- L'hypercorticisme non tumoral.

Le rôle de la surrénale a déjà été évoqué à propos des gynécomasties sous traitement par la DOCA et, d'autre part, nous avons pu évoquer le rôle des androgènes surrénaux de suppléance, dans les cas d'hypogonadisme.

Enfin, nous verrons plus loin un certain nombre de gynécomasties pubertaires où la notion d'un hypercorticisme est retrouvée ; il s'agit d'ailleurs, en règle, d'un hypercorticisme réactionnel chez des sujets obèses.

En dehors de ces cas, il ne semble pas qu'on puisse faire intervenir isolément l'hypercorticisme non tumoral, dont nous n'avons guère retrouvé d'observations (1 cas de GLASS, EDMONDSON et SOLL).

o o

B)- LES TRAUMATISMES DE LA REGION MAMMAIRE.

Le rôle du traumatisme est retrouvé avec une certaine fréquence par TREVES (57 cas / 106) et IMPALLOMENI (26 cas / 491), et on a pu incriminer les microtraumatismes répétés chez certains militaires, par exemple sous l'effet du frottement de leur équipement. On pourrait suggérer, dans ce cas, des modifications de la réceptivité mammaire par hypervascularisation.

Cette notion nous inciterait plutôt à déconseiller l'emploi d'androgènes percutanés dans le traitement des gynécomasties. Nous n'avons pas, cependant, constaté d'aggravation de la gynécomastie

par ce traitement.

Le rôle de ces traumatismes doit d'ailleurs être jugé avec une certaine réserve ; un choc, ou des frottements répétés peuvent être seulement l'occasion de découvrir une gynécomastie en cours d'évolution.

Nous citerons cependant un cas classique, rapporté par LECENE. La gynécomastie, unilatérale, est apparue à la suite d'une plaie par éclat qui est venue se loger dans le 5me espace intercostal. L'ablation du corps étranger a été suivie d'une régression rapide de la gynécomastie. Le mécanisme nerveux de la gynécomastie est ici indiscutable.

L'observation de SENDRAIL et coll. est moins démonstrative, car il s'agit d'un traumatisme grave, suivi de séquelles pulmonaires importantes, et associé à une hypopilosité constitutionnelle et un goître diffus.

Nous avons retrouvé la notion de traumatisme régional chez un adolescent : la gynécomastie paraît déclenchée par une contusion, - et chez un adulte polytraumatisé, porteur également de lésion testiculaire unilatérale.

o o

C)- LESIONS DES ORGANES GENITAUX SANS HYPOGONADISME CERTAIN.

Nous avons réuni un certain nombre de facteurs où l'existence d'un hypogonadisme n'est pas prouvée.

Mais leur localisation nous amène à les grouper, car ils pourraient recevoir leur explication dans une altération du système nerveux génital. Nous avons signalé les expériences de COUJARD, déterminant une atrophie testiculaire par altération du ganglion prostatique. Mais cet auteur signale, par ailleurs,

l'éventualité d'une action directe du système nerveux végétatif pelvien sur la réceptivité mammaire sans modification des gonades.

1°)- La prostatectomie a été mise en cause dans quelques observations publiées entre 1920 et 1931 par : KONDOLEON : 2 cas (en 1920), PETIT DE LA VILLEON (en 1924), OPPENHEIMER (en 1927), MANN (en 1928), PUGLIESI (en 1930), RONDELEON (1931).

Dans ces observations, la gynécomastie apparaît 2 à 4 mois après l'intervention (intervalle plus long, 10 mois, dans le cas de MANN) et persiste plusieurs mois.

La notion d'un hypogonadisme n'est pas signalée. MANN et OPPENHEIMER trouvent des testicules normaux. Peut-être ne doit-on pas cependant l'éliminer si l'on tient compte de l'âge (64 à 70 ans) de ces malades et de la durée de "l'intervalle libre" qui s'expliquerait mieux par l'existence d'une atrophie testiculaire secondaire à l'intervention.

Nous rapprocherons de ces cas :

- Une observation d'OPPENHEIMER, où la gynécomastie succède à une sphinctérotomie vésicale ;

- Deux observations de GROSSIORD et BEAULIEU :

. dans l'une, la gynécomastie est apparue un an après une prostatectomie ; le malade était soigné pour une polynévrite ;

. dans l'autre, elle a succédé à une section des nerfs obturateurs chez un malade atteint de myélite d'Erb depuis 9 ans.

2°)- Les lésions testiculaires unilatérales ne s'accompagnent pas théoriquement d'hypogonadisme. Elles ont cependant été mises en cause, notamment par TREVES, qui rapporte 7 cas d'hydrocèle vaginale et 5 cas de varicocèle (mais il ne donne pas le détail

des observations).

Nous voudrions surtout insister sur quelques cas où la gynécomastie unilatérale siège du même côté que la lésion testiculaire.

Une observation d'APERT et DECLETY (en 1918) signalait déjà cette association. Il s'agissait d'un homme de 25 ans, blessé par un éclat (plaie scrotale droite). La gynécomastie, survenue peu de temps après, était le siège d'une sécrétion, ce qui fait penser à une origine haute. Il n'y avait pas d'atrophie testiculaire. Les auteurs signalaient l'existence d'autres cas semblables, où l'homolatéralité était fréquente mais non constante (formes bilatérales, formes hétérolatérales).

Nous rapportons quatre observations de lésion testiculaire unilatérale avec gynécomastie, en signalant toutefois que la lésion testiculaire est le plus souvent ancienne, ce qui leur ôte beaucoup de leur valeur. Dans trois cas, la gynécomastie est unilatérale et siège du même côté que la lésion testiculaire.

OBSERVATION N° 25 :

Monsieur GRA..., père de 3 enfants, a été opéré d'une hydrocèle vaginale gauche à 33 ans, mais n'a pas eu alors de gynécomastie.

Examiné à l'âge de 44 ans, il est porteur d'une hydrocèle vaginale droite depuis plusieurs années et présente depuis trois mois une gynécomastie droite de la taille d'une noix, douloureuse ; le testicule droit est mou. Il n'y a pas d'autre signe clinique qu'une hypersudation gênante. Les gonadotrophines sont normales (supérieures à 5 u.s., inférieures à 50 u.s.) ; cependant, les 17 cétostéroïdes sont bas (5,4 mg.) et le complexe prégnandiol augmenté (12,8 mg.).

OBSERVATION N° 26 :

Monsieur GUE... a eu, à 25 ans, une orchite gau-

che. A 39 ans, il voit apparaître une gynécomastie gauche. On lui trouve un testicule gauche tout à fait atrophique, un morphogramme de tendance gynoïde malgré l'absence d'obésité (64 kg., 1 m.74). Les gonadotrophines sont normales (25 limite), les 17 cétostéroïdes à peine abaissés (9,8 mg.). Par ailleurs, spermogramme normal, chromatine négative.

OBSERVATION N° 27 :

Monsieur LET... a été opéré à l'âge de 25 ans d'une hydrocèle droite et garde, depuis, une atrophie testiculaire droite. Il a eu six enfants. Sa gynécomastie est apparue à 49 ans, cinq mois après un polytraumatisme ayant notamment comporté une contusion de l'hémithorax droit.

A l'examen, une gynécomastie droite volumineuse (mandarine). Il a un morphogramme gynoïde, un testicule droit tout à fait atrophié, avec hypertrophie relative à gauche, pas d'anomalie évoquant un hypogonadisme. On lui trouve un bilan biologique entièrement normal : Gonadotrophines : 25 U.S. - 17 cétostéroïdes : 12,3 mg. - 17 OH. : 6 mg. - Oestrogènes : 15 µg. - Prégnandiol : 0,6 mg.

OBSERVATION N° 28 :

Monsieur PER... a été opéré à l'âge de 8 ans d'une hernie inguinale. Il a un enfant.

La gynécomastie survient inopinément à l'âge de 43 ans. Elle est volumineuse, bilatérale et prédomine à gauche avec un prolongement axillaire. L'examen clinique est normal, à part une atrophie du testicule droit. Le bilan biologique est également normal : Gonadotrophines : supérieures à 5 U.S., inférieures à 25 U.S. - 17 cétostéroïdes : 14 mg. - Oestrogènes : 15 µg. - Prégnandiol : 1,4 mg. - Test de Thorn normal.

o o

D)- AFFECTIONS DIVERSES.

Nous citerons ici quelques étiologies dont la plupart sont signalées par WHEELER et coll. :

- hypertension artérielle (9 cas),
- néphropathie chronique (5 cas),
- dermatoses diverses (5 cas),
- rhumatisme chronique et maladies du collagène (6 cas).

On doit également à RICCARDI et PEREIZZI des observations de splénomégalie.

On en rapprochera les observations de LIEVRE et coll. (dermatomyosite, acrocéphalie, puberté) ; HUGUENIN et AKOUN (intervention sur rein polykystique avec suppuration, élévation des oestrogènes et du prégnandiol).

Nous rapportons ici une observation curieuse, comportant l'association d'une phlébite homolatérale.

OBSERVATION N° 29 :

Monsieur PAG... a fait, à 34 ans, une phlébite gauche d'origine typhique. Elle a été suivie de peu par une gynécomastie unilatérale gauche qui a duré trois mois.

A l'âge de 68 ans, il est opéré d'un cancer gastrique et fait une phlébite post-opératoire droite. Il a, dix-huit mois plus tard, une deuxième gynécomastie unilatérale qui siège, cette fois, à droite.

Il est indiscutable que, dans cette observation, la réceptivité mammaire est augmentée du même côté que la phlébite.

o o

E)- LES GYNECOMASTIES APPAREMMENT ISOLEES.

Elles sont très fréquentes. Nous citerons notamment les statistiques :

- d'IMPALLOMENI : 46 % (226 cas / 491),
- de SIRTORI-VERONESI : 44 % (47 cas / 108),
- d'AMALRIC et coll. : 44 % (50 cas / 113).

Il est vraisemblable qu'on doive faire entrer dans ces cas un certain nombre de gynécomasties pubertaires, car ni IMPALLOMENI ni SIRTORI ne font mention de cette étiologie. AMALRIC, cependant, citait, en dehors de ses 50 cas, 12 gynécomasties pubertaires.

Nous retrouvons nous-même, sur une série de 20 gynécomasties de l'adulte, 8 cas où aucun facteur pathologique ne peut raisonnablement être proposé.

On a pu, dans certains cas, retrouver des modifications hormonales :

LEDERER et DAVIS rapportent le cas d'un homme de 32 ans, porteur d'une gynécomastie depuis quatre mois, chez qui ils ont retrouvé une élévation des 17 cétostéroïdes à 32 mg. avec une prédominance de la fraction IV (androstérone). Le rôle des androgènes leur a paru confirmé par l'effet favorable d'une thérapeutique oestrogénique.

DECOURT et JAYLE rapportent 4 cas de gynécomastie avec excès de glycuronides butylosolubles type prégnandiol. L'un de ces malades (GRA...) avait, en outre, une maladie cutanée de Recklinghausen.

OBSERVATIONS	Age	17 C.S. en mg.	Complexe Prégnandiol en mg.	Phénol-stéroïdes en µg.
GRAN ...	19	6,6	13,8	
EGAZ ...	46	15,1	35,5	440
N ...	30	11,9	9,4	
MOIN ...	28	16,7	15,6	420
Chiffres normaux pour la méthode de dosage		16,8	4,8	227

Cependant, il s'agit là de faits isolés, qui ne sauraient avoir de signification générale.

Nous rapportons ici, très brièvement, 5 observations de gynécomastie isolée de l'adulte, chez lesquelles on ne retrouve pas d'anomalie hormonale notable. Nous en donnerons un très bref résumé.

OBSERVATION Nº 30 :

Monsieur DUD... : Gynécomastie unilatérale gauche, apparue à l'âge de 22 ans. Examinée à 25 ans, elle atteint la taille d'une noix et est sensible à la pression. Examen clinique normal. Morphogramme normal. 17 cétostéroïdes : 7,4 mg. Complexe prégnandiol : 2,9 mg (normal).

OBSERVATION Nº 31 :

Monsieur DUM... : Gynécomastie unilatérale gauche discrète, observée à 22 ans, sans précision sur la date du début. Examen clinique normal. Morphogramme un peu gynoïde malgré l'absence d'obésité (76 kg. - 1 m.78). 17 cétostéroïdes : 12,5 mg. - Complexe prégnandiol : 2 mg.

OBSERVATION Nº 32 :

Monsieur GUI... : Gynécomastie bilatérale de la taille d'une mandarine, observée à 32 ans, sans précision sur la date du début. Examen clinique normal. Morphogramme gynoïde avec adiposité. 17 cétostéroïdes : 9,4 mg.

OBSERVATION Nº 33 :

Monsieur KLA... : Gynécomastie unilatérale gauche, apparue à l'âge de 20 ans. Examinée à l'âge de 22 ans, elle atteint la taille d'une mandarine. Examen clinique normal. Chromatine négative. Gona-

dotrophines : supérieures à 5, inférieures à 25 u.s. 17 cétostéroïdes : 13 mg. 17 OH. : 10 mg. Oestrogènes : 10 µg. Complexe prégnandiol : 1,3 mg.

OBSERVATION N° 34 :

Monsieur LEM... : Gynécomastie unilatérale droite, apparue à 29 ans. Observée à 31 ans, elle est importante. A 32 ans, elle a disparu. Examen clinique normal. Morphogramme normal. 17 cétostéroïdes : 13,4 mg. Oestrogènes : 20 µg. Epreuve aux gonadotrophines normale (17 cétostéroïdes : 21,8 mg.- Oestrogènes : 30 µg.).

C H A P I T R E V

ETUDE ETIOLOGIQUE SELON L'AGE

La date de survenue de la gynécomastie fait envisager quelques problèmes particuliers :

A)- A la puberté : les facteurs pathologiques associés sont relégués au second plan. La cause de la gynécomastie est la "poussée pubertaire" elle-même.

B)- Dans l'enfance : le caractère exceptionnel de la gynécomastie impose une enquête étiologique minutieuse, dans la crainte d'une tumeur maligne.

C)- Vers la cinquantaine : la gynécomastie est l'occasion de discuter de l'existence éventuelle du climatère masculin.

Nous étudierons successivement ces trois âges de la vie.

o

o o

A)- LES GYNECOMASTIES DE L'ADOLESCENCE

Il est inutile d'insister sur la fréquence extrême de ces gynécomasties qui, pour la plupart, échappent aux consultations spécialisées.

Nous avons vu, au premier chapitre de cette étude, que cette fréquence atteignait, pour NYDICK, 40 %, à condition de rechercher les formes légères facilement inapparentes. On en vient aisément, devant une telle fréquence, à considérer ce phénomène comme physiologique, tant qu'il reste limité et éphémère.

Cependant, nous voudrions insister sur l'éventualité de certaines formes volumineuses qui acquièrent, par leur importance, la valeur d'un fait pathologique, comme aussi l'existence de formes prolongées dont il faudra savoir retrouver, à l'interrogatoire, un début pubertaire.

Ces formes, qui conduisent le médecin à rechercher une affection endocrinienne, ne relèvent bien souvent d'aucune autre cause que de la puberté elle-même.

Ayant eu la chance de pouvoir étudier, dans le Service du Professeur DECOURT, 89 observations de gynécomasties de l'adolescence, nous tenterons d'en faire une brève étude statistique.

Nous présenterons ensuite, à propos de l'étude étiologique de ces formes, le détail d'une cinquantaine de ces observations, dont beaucoup restent totalement isolées, tout le bilan, tant clinique que biologique et histologique, restant négatif.

oo

I/- ETUDE STATISTIQUE de 89 OBSERVATIONS.

1°)- Nous avons cherché à évaluer avec autant de précision que possible les différents symptômes. Mais il faut reconnaître qu'une étude de ce genre comporte une grande part d'imprécision, en raison de la multiplicité des observateurs et de l'importance du facteur personnel dans l'appréciation de certains éléments.

= Le mode de début est le plus souvent progressif, difficilement précisé par le malade. Parfois, la gynécomastie était méconnue.

Dans quelques cas (4 ou 5 fois), on retrouve la notion d'un début brusque en quelques jours.

= La sensibilité de la gynécomastie a été notée dans quelques cas, mais elle ne paraît pas très fréquente.

Il peut s'agir d'une sensibilité de la pression notée à l'examen (7 fois) ou d'une douleur spontanée qui a, le plus souvent, été notée au début du syndrome (6 fois). Douleur et sensibilité sont les premiers signes à disparaître au cours de l'évolution vers la régression.

= Les modifications de l'aréole sont assez fréquentes, puisqu'on les rencontre dans la moitié des cas environ. Pigmentation accentuée, élargissement de l'aréole sont les modifications les plus fréquentes. Souvent aussi, on note un bombement de l'aréole qui prend un aspect conique et peut présenter de nombreux tubercules de Morgagni.

Ces modifications de l'aréole se voient surtout dans les formes importantes.

= L'existence d'un processus secrétoire n'a été retrouvée qu'une fois au début de la gynécomastie. Il avait disparu lorsque le malade fut examiné.

= L'histologie de ces gynécomasties (7 cas) ne diffère en rien du type courant. Les canaux sont seuls hyperplasiés et encore modérément. Il s'agit presque uniquement de tissu fibreux. Il faut peut-être attribuer la pauvreté relative de l'hyperplasie canaliculaire à l'ancienneté des formes biopsiées, qui toutes évoluaient depuis plus de 2 ans déjà.

= Le volume de la gynécomastie a été apprécié par la palpation qui donne en règle des évaluations inférieures à celles de la simple inspection, car le tissu adipeux entoure fréquemment la glande hyperplasiée et ceci pas seulement chez les obèses.

En notant le volume du côté où il est le plus important, nous avons constaté :

11 gynécomasties petites (mirabelle, noisette, cerise),
23 " moyennes (prune, figue, châtaigne, noix),
32 gynécomasties importantes (mandarine),
22 gynécomasties très volumineuses (pomme, orange).

Nous n'attacherons pas de valeur statistique au faible nombre des formes "petites", car leur fréquence réelle est bien plus grande, mais elles ne nous sont pas adressées le plus souvent.

Par contre, nous sommes frappé par l'existence de 54 formes "importantes" ou "très volumineuses" dont l'existence, dans le cadre des gynécomasties purement pubertaires, mérite d'être soulignée. Ce chiffre est d'ailleurs, en outre, inférieur à la réalité, car plusieurs malades ont déjà vu leur gynécomastie régresser partiellement lorsqu'ils viennent consulter plus ou moins tardivement, inquiétés par la persistance de cette anomalie.

= L'asymétrie des gynécomasties est un fait fréquent qui a toujours frappé les observateurs comme un des aspects les plus étranges de cette maladie.

MARANON, sur la constatation d'une quinzaine

de gynécomasties gauches, y cherchait l'indice d'une asymétrie du tropisme sexuel de l'organisme, le côté gauche ayant une tendance féminoïde.

En fait, cette prédilection pour le côté gauche, non seulement n'est pas confirmée mais plutôt contredite par nos observations. Nous constatons, en effet :

48 formes bilatérales symétriques,
27 formes bilatérales asymétriques, dont :

22 prédominant à droite,
7 prédominant à gauche,

12 formes unilatérales, dont :

10 droites,
2 gauches,

ce qui nous montre une atteinte préférentielle à droite dans 32 cas sur 40.

Nos chiffres sont trop faibles pour présenter une réelle valeur statistique. Ils sont cependant confirmés par l'étude de NYDICK et coll. portant sur plusieurs centaines de gynécomasties. Ils retrouvent 23 % de formes unilatérales avec une atteinte préférentielle à droite dans les deux tiers des cas.

Ces formes unilatérales ne sont pas forcément des formes minimes ou de début. Certes, de tels cas sont plus fréquents. Mais nous retrouvons, sur ces 12 gynécomasties unilatérales, 6 formes importantes ou même très volumineuses. Cela implique une très forte différence de réceptivité, difficilement explicable.

L'origine de l'asymétrie reste mystérieuse. Nous ne retrouvons que deux fois un facteur possible : un traumatisme local dans un cas, qui paraît bien avoir eu un rôle déclenchant ; une ectopie unilatérale dans l'autre, mais qui n'a guère laissé qu'une légère asymétrie de volume des testicules.

2°)- Les rapports de la gynécomastie avec la puberté.

a)- L'âge de début de la gynécomastie permet de ranger ces observations avec certitude dans le cadre des gynécomasties de l'adolescence.

La date exacte du début a été précisée 70 fois ; encore convient-il d'être réservé quant à la précision de ce début chez les sujets obèses, pour qui les parents auraient tendance à "antidater" la gynécomastie. On trouve ainsi :

Début de 10 à 11 ans : 2 cas (dont 1 obèse),
11 à 12 ans : 5 " (" 1 obèse),
12 à 13 ans : 6 " (" 2 obèses),
13 à 14 ans : 9 " (" 1 obèse),
14 à 15 ans : 17 " (" 2 obèses),
15 à 16 ans : 14 " (" 2 obèses),
16 à 17 ans : 11 " (" 3 obèses),
17 à 18 ans : 4 "
18 à 19 ans : 1 " .

Dans les autres cas, la date de l'examen situe nécessairement le début de la gynécomastie avant 19 ans (14 à 16 pour la plupart).

b)- Rapports entre le début de la gynécomastie et le début de la puberté.

Ils ont pu être précisés dans 31 cas.

La coïncidence entre la puberté et la gynécomastie est notée dans 11 cas.

On retrouve un nombre de cas équivalent (12 cas) où la gynécomastie est notée après le début de la puberté. Mais l'intervalle entre les deux faits n'excède pas 2 ans, sauf dans un cas où il atteint 4 ans.

L'existence de gynécomasties prépubertaires se retrouve 8 fois, avec un intervalle qui va de six

mois à trois ans. Ce début précoce ne peut être rapporté à une puberté précoce ni tardive, car on le retrouve à tous les âges. Il ne peut non plus être le fait d'une erreur de la part des parents (croyant à tort à une gynécomastie chez un obèse), car la notion d'obésité ne s'y retrouve que trois fois.

Dans 25 autres cas, si le début de la puberté n'est pas précisé à l'interrogatoire, il peut cependant être évalué avec quelque probabilité en tenant compte du degré de développement du sujet au moment de l'examen, soit qu'il commence sa puberté, soit qu'elle soit en cours. On retrouve ainsi, dans ces cas, la notion d'un début coïncidant avec la puberté ou postérieur d'un ou deux ans.

Ainsi, dans l'ensemble, on peut séparer deux formes :

- les formes à début prépubertaire : 1/4 à 1/6 des cas, avec un intervalle qui peut aller jusqu'à trois ans ;

- les formes survenant soit en même temps que les premiers signes pubertaires, soit un peu après.

c)- L'âge de la puberté ne paraît jouer aucun rôle dans la fréquence de la gynécomastie.

Sur 34 cas où on a pu préciser l'âge du début de la puberté, on retrouve des âges extrêmes de 10 à 16 ans, avec une fréquence maxima à l'âge de 14-15 ans et un cas exceptionnel de puberté précoce (7 ans $\frac{1}{2}$) avec 17 cétostéroïdes très élevés. Tout au plus, pourrait-on y trouver un léger retard.

Mais l'analyse de 34 autres observations (d'après le degré de développement à l'examen) donne plutôt l'impression d'une fréquence plus grande du début vers 13-14 ans.

Aussi, peut-on considérer que la survenue

d'une gynécomastie n'a pas de rapport avec une anomalie de l'âge de la puberté.

d)- La poussée de croissance pubertaire.

La coïncidence de la gynécomastie avec une poussée de croissance aurait un gros intérêt pathogénique quand on sait le rôle de la somatormone dans la croissance mammaire.

Cependant, nous ne retrouvons de poussée de croissance simultanée que 7 fois, contre 2 où la croissance est restée lente.

Dans les autres observations, on ne fait pas mention de poussée de croissance, ce qui n'élimine pas son éventualité, car on aura eu tendance à la négliger en la considérant comme allant de soi.

3°)- La constitution et la morphologie générale.

NYDICK et coll. estiment que l'importance de la gynécomastie est parallèle au volume des testicules, à la taille de la verge, à l'abondance de la pilosité pubienne, mais sans rapport avec le reste de la pilosité.

Nous n'avons pas recherché systématiquement de tels rapprochements. Nous retrouvons seulement une verge de taille normale en règle générale. La pilosité pouvait parfois être insuffisante, mais dans les limites des variations physiologiques, en tenant compte de la date de la puberté ; en tout cas, il ne semble pas y avoir de corrélation entre une pilosité insuffisante et une petite gynécomastie.

Nous avons plus particulièrement étudié l'incidence de la surcharge graisseuse et les morphogrammes (type DECOURT-DOUMIC).

a)- L'adiposité est présente dans 35 cas (soit 39 % des cas). Selon l'importance, on distingue :

= 13 obésités importantes, avec un poids dépassant de 10 kg. le chiffre en centimètres de la taille. Quelques-unes sont très importantes. Il s'agit d'obésité d'aspect banal, avec fort élargissement du diamètre bitrochantérien, mais aussi du périmètre thoracique, le bihuméral restant normal ou faible. Il y a, dans 2 cas seulement, quelques vergetures rosées ou rouges.

= 9 obésités modérées, avec un excès de poids de 4 à 8 kilos sur le chiffre de la taille. Tous les sujets ont un élargissement du diamètre bitrochantérien plus ou moins important, sans élargissement du périmètre thoracique.

= 13 adiposités légères, où le poids est voisin du chiffre de la taille, à 1 ou 2 kilos près, ce qui reste excessif pour des adolescents. Tous ces sujets également ont un élargissement du diamètre bitrochantérien avec périmètre thoracique normal ou faible.

= Sur ces 35 cas, nous retrouvons 28 gynécomasties importantes, alors que, sur les 53 observations où il n'y a pas d'excès pondéral, on n'en retrouve que 19. Cela nous incline à penser que l'adiposité favorise la constitution de gynécomasties importantes (à moins que les deux faits ne proviennent d'une cause commune).

On pourrait objecter que l'adiposité fausse l'appréciation du volume des glandes mammaires ; mais les dimensions que nous indiquons ont toutes été appréciées au palper. On retrouve d'ailleurs ces grosses gynécomasties aussi bien dans les adiposités légères (10 / 12) que dans les obésités modérées (7 / 9) ou importantes (10 / 13).

b)- Le morphogramme a été pratiqué chez 83 sujets. Nous retrouvons trois sortes de variations :

= Un excès de hauteur du grand trochanter (macroskélie), alors que, chez des sujets ayant terminé leur croissance, il peut être l'indice d'un hypogonadisme. Il n'a aucune signification pathologique chez des adolescents.

= Un défaut de périmètre thoracique et de diamètre bihuméral caractérise habituellement une morphologie longiligne, associé alors assez souvent avec une macroskélie plus ou moins prononcée. Cet état est physiologique chez les adolescents. Nous retrouvons des morphogrammes de ce type dans environ la moitié des cas.

Il n'aura de valeur pathologique qu'associé à un élargissement du diamètre bitrochantérien, accusant ainsi l'aspect en M du morphogramme.

= L'élargissement du diamètre bitrochantérien est beaucoup plus intéressant. Sa signification doit être discutée selon le degré d'adiposité. Nous le retrouvons dans 42 observations.

. Dans 12 cas, il s'agit d'obésités importantes, où le périmètre thoracique est augmenté également, indice d'une répartition homogène de la graisse. L'élargissement du bitrochantérien n'est pas, dans ces cas, l'indice d'une féminisation.

. Dans 22 cas, il s'agit d'adiposité plus ou moins marquée, où le périmètre thoracique reste normal ou plus souvent insuffisant. Cela indique une répartition de la graisse selon une topographie féminine. On note d'ailleurs assez souvent une boule graisseuse sous-ombilicale, très féminine.

. Il reste 6 cas où le morphogramme est plus directement le reflet du squelette chez des sujets maigres ou tout au moins sans excès de graisse. Nous trouvons là, dans l'élargissement du bitrochantérien, un indice certain de morphologie gynoïde.

. Dans 1 cas, le poids du sujet n'est pas précisé, mais il n'y a pas d'obésité notable.

. Au total, nous retrouvons 29 observations où le morphogramme prend un aspect gynoïde, soit par élargissement du bassin, soit par répartition électivement gynoïde de la graisse.

. L'association, dans 21 de ces cas, d'une gynécomastie importante, nous semble l'indice d'une certaine corrélation entre l'existence d'une morphologie féminoïde et le volume important de la gynécomastie.

Doit-on y voir l'indice d'une tendance féminoïde constitutionnelle ? C'était l'interprétation de MARANON, qui signalait l'association d'une gynécomastie unilatérale et d'une féminisation homolatérale du bassin.

Doit-on, au contraire, y voir l'indice d'une oestrogénisation relative ? Les dosages hormonaux ne permettent pas de l'affirmer.

4°)- L'hérédité.

La notion de gynécomastie familiale est extrêmement rare.

Nous avons retrouvé, dans la littérature, cinq publications de gynécomastie chez deux frères ; dans trois cas (FERREMAN (1954), PETERS, SABER, DAVIS (1955), LACHAPELE, HIRTZ (1957)), existait un hypogonadisme avec hypospadias. Nous n'avons pu vérifier les deux autres (EISENSTADT, LESTEE (2 jumeaux normaux) et JAMES, THEODORE) que nous avons trouvé citées par LJUNGBERG.

Cet auteur signale encore l'histoire d'une famille (HANDYSIDE, 1870) et de deux cousins (BONHOFF, FRIEDRICH (1925)).

Il rapporte enfin une observation familiale où l'on retrouve la gynécomastie pubertaire chez trois cousins germains et le père de l'un d'eux. Tous ont

eu leur gynécomastie vers 13-14 ans. La chromatine sexuelle a été trouvée négative dans deux cas.

Soit au total 8 observations de gynécomastie familiale.

Nous retrouvons cette notion dans 7 cas. Parfois, elle est douteuse, lorsqu'il existe une obésité familiale. A l'opposé, nous avons observé deux frères chez qui la gynécomastie est apparue au même âge.

- L'aîné, examiné à 18 ans, avait une gynécomastie moyenne, mais très féminine d'aspect, par contre un aspect parfaitement normal par ailleurs, tant au point de vue du morphogramme que des organes génitaux.

- Le second, examiné à 16 ans, avait une gynécomastie très volumineuse, à début prépubertaire (un an), et un morphogramme un peu gynoïde, mais des organes génitaux normaux. Les FSH étaient bas (inférieurs à 5 u.s.).

Dans les 6 autres cas, on retrouve une gynécomastie :

- chez le grand-père (obèse),
- chez le grand-père et un cousin (obèses),
- chez un cousin,
- chez le père (gynécomastie pubertaire),
- chez le père et deux frères,
- chez un frère.

5°)- L'évolution.

Nous disposons malheureusement d'un petit nombre d'observations ayant pu faire l'objet d'une étude jusqu'à la guérison. Beaucoup de ces malades n'ont pas répondu aux convocations. (Cela nous fait penser d'ailleurs qu'ils ont généralement bénéficié d'une évolution favorable).

a)- Si on ne tient pas compte de la thérapeutique, on peut distinguer trois schémas évolutifs.

= Les formes régressives (6 cas) : la guérison intervient toujours dans ces formes dans un délai inférieur à deux ans (8 mois à 2 ans). Ce sont toujours des formes peu volumineuses (+ ou ++).

NYDICK, sur une statistique qui porte essentiellement sur des formes mineures, constate la disparition complète dans 73 % des cas en deux ans et dans 92 % des cas en trois ans.

= Les formes qui rechutent (4 cas) : la première poussée a régressé plus ou moins complètement ; la deuxième s'observe 1 à 2 ans après et n'est pas suivie de régression ; dans un cas, la deuxième poussée survient à l'âge adulte.

= Les formes irréductibles (26 cas) : le nombre élevé de ces formes tient au mode de recrutement de nos malades qui viennent le plus souvent nous voir parce que leur anomalie ne régresse pas. Ils sont ainsi examinés 3 ans ½ à 25 ans après le début de leur anomalie.

b)- L'effet des traitements est difficile à apprécier sur un petit nombre d'observations. Voici, à titre indicatif, les résultats que nous avons pu constater :

3 cas - Guérison complète sans traitement.
1 cas - Guérison complète après arrêt du traitement.
2 cas - Guérison complète sous traitement.
7 cas - Amélioration sous traitement.
6 cas - Pas de modification sous traitement.
3 cas - Aggravation sous traitement.

Ces chiffres nous rendent très sceptiques quant à l'efficacité réelle des traitements utilisés. La guérison est-elle due au médicament ou n'est-elle que l'évolution spontanée ? Les accentuations sous traitement sont-elles dues à la thérapeutique ou spontanées ?

Nous avons l'impression, cependant, qu'on pourrait attribuer, dans certains cas isolément, une

certaine efficacité au traitement, à condition qu'il soit donné précocement. Nous remarquons des effets plus nets dans les formes traitées avant un an $\frac{1}{2}$ d'évolution ; cependant, les formes aggravées sous traitement sont également des formes traitées tôt.

On a ainsi l'impression qu'au début de la maladie, la glande réagit beaucoup plus aux modifications hormonales. Ultérieurement, lorsque l'anomalie persiste, cela est dû à la persistance d'une masse de conjonctif plus ou moins dense qui réagit peu aux stimulations hormonales.

Le type de médicament utilisé :

. Dans un seul cas, le cycladiène a été utilisé ; il a été noté une accentuation de la gynécomastie.

. Dans quelques cas, des gonadotrophines, prescrites avant la consultation, avaient eu de même une action aggravante.

. Dans tous les autres cas, les androgènes ont été seuls utilisés : percutacrine (3 fois), acétate de testostérone (1 fois), propionate de testostérone (7 fois), pellet de testostérone (3 fois), sténandol (1 fois), méthyltestostérone (2 fois).

Nous ne voyons pas de grosse différence d'action. Notons cependant que les meilleurs résultats paraissent être liés à l'emploi de pellets ou de percutacrine.

c)- En conclusion, le pronostic dépend de deux éléments :

1- La taille de la gynécomastie :

. Petite, elle a toutes chances de rétrocéder en moins de deux ans. Il vaut peut-être mieux temporiser quelques mois plutôt que de risquer une aggravation par la thérapeutique.

. Volumineuse, elle a peu de chances de dispa-

raître complètement.

2- L'ancienneté du début :

• Récente, elle sera plus sensible au traitement ; de toute façon, elle peut toujours laisser espérer une amélioration spontanée.

• Ancienne, il vaut mieux l'opérer tout de suite, pour peu qu'elle ait quelque importance, car les traitements seront inefficaces.

o o

II/- ETUDE ETIOLOGIQUE

Dans un certain nombre de cas de gynécomastie pubertaire, nous retrouvons une des causes que nous avons précédemment passées en revue : l'association du développement pubertaire avec une affection testiculaire, un traitement androgénique ou par les gonadotrophines, une tuberculose, une affection neurologique ; une cirrhose a été signalée bien souvent.

Les deux facteurs ajoutent leur action, sans qu'il soit toujours possible de déterminer quelle est la cause principale. Cependant, l'existence de très nombreuses formes de gynécomastie, entièrement isolées, accorde à la poussée pubertaire une place prépondérante parmi les causes de gynécomastie.

L'étude de nos observations nous permet de les diviser en trois groupes :

1°)- 27 observations comportant une atteinte testiculaire d'importance variable, allant du syndrome de Klinefelter aux séquelles minimes d'ectopie unilatérale et à l'hypo-androgénie discrète.

2°)- 9 observations associant à une obésité importante un hypercorticisme plus ou moins marqué.

3°)- 53 observations de gynécomastie apparemment isolée, où les examens tant cliniques que biologiques et histologiques ne permettent pas de différencier ces sujets des adolescents normaux.

1°)- Atteinte testiculaire. (27 cas)

Elle revêt une importance et une signification très inégales. Nous avons cependant réuni sous ce chapitre tous les malades chez qui on ne pouvait considérer les testicules comme normaux, soit sur des données cliniques, soit sur des données biologiques.

a)- Dans 14 cas, existe une atrophie testiculaire importante, correspondant à une atteinte globale des testicules.

Nous trouvons, dans cette série, 11 des observations de syndrome de Klinefelter que nous avons déjà détaillées à ce chapitre.

3 autres malades présentent un tableau clinique tout à fait comparable, mais que l'absence de critère histologique nous empêche de classer comme syndromes de Klinefelter.

OBSERVATION N° 35 :

Monsieur MEND..., 15 ans. Gynécomastie discrète. 1 m.73. Morphogramme longiligne, macroskèle. Verge et pilosité normales. Testicules petits et mous. Gonadotrophines : 50 + 100 - (u.s.).

OBSERVATION N° 36 :

Monsieur MORT..., 25 ans. Gynécomastie très volumineuse. Début prépubertaire à 14 ans. 1 m.70. Morphogramme longiligne macroskèle. Verge et pilosité normales. Testicules : noyaux de cerise. N'a pas d'enfant et en désire. Gonadotrophines : 25 + 100 - (u.s.).

OBSERVATION N° 37 :

Monsieur GOUL..., 16 ans...Gynécomastie modérée, apparue à 14 ans. 1 m.66. Morphogramme longiligne macroskèle. Puberté débutante. Testicules : haricots, mous. 17 cétostéroïdes : 11 mg.

21 ans : malgré un traitement androgénique, pilosité faible. Verge normale. Testicules : olive à gauche, cerise à droite.

b)- Dans 6 cas, nous trouvons l'existence d'une lésion testiculaire plus ou moins marquée, parfois unilatérale seulement, où la fonction leydigienne paraît respectée. Ce sont des sujets ayant eu une ectopie.

Nous avons déjà vu 3 de ces observations au sujet des ectopies testiculaires. Toutes trois ont eu une ectopie bilatérale, traitée médicalement ou chirurgicalement, et gardent une atrophie testiculaire (Observations 19 : M. Nab. - 20 : M. And. - 21 : M. Champ.).

OBSERVATION N° 38 :

Monsieur OHEI..., 17 ans. Gynécomastie volumineuse, apparue à 13 ans, bilatérale. Ectopie unilatérale droite, traitée à 8 ans, opérée à 9 ans sans succès, traitée à 10 ans (gonadotrophines), à 11 (méthyltestostérone). Puberté à 12 ans. Morphogramme gynoïde. Testicule gauche normal (prune), testicule droit diminué de moitié. Reste de l'examen normal. Biologie : Voir Tableau.

OBSERVATION N° 39 :

Monsieur VOSS..., 19 ans. Gynécomastie droite, apparue à 17 ans. Traité à 12 ans pour cryptorchidie droite. Morphogramme longiligne macroskèle. Testicule droit plus petit que le gauche, mais normal.

OBSERVATION N° 40 :

Monsieur GUEL..., 15 ans ½. Gynécomastie bilatérale petite. Intervention à 4 ans sur hydrocèle droite. Morphogramme normal, mais petite taille (1 m.47), hypotrophie.

OBSERVAT.	Age	Gonado-trophines		17 C.S. en mg.			OESTROGENES en µg.			Prégnandiol en mg	17 O H en mg
				Totaux	A + E	DHA	Totaux	Oestriol	Oestrone Oestrad.		
19 - NAB.	31	50		8,5			15			1	
chromatine			G	14,5			25			2,2	
(-)											
20 - AND.	18	50		14,7			10			4,1	
chromatine			G	20,7			65			10	
(-)											
38 - OHE	17	5		13	6,2	1,5		10	9		8
chromatine			ACTH	22		3,5					26,5
(-)			Dex		3			8	10		0,8
			Dex + G		6			13	10		0,9

G = Epreuve aux gonadotrophines chorioniques.

Dex = Dexaméthasone.

c)- Dans 7 cas, nous trouvons des signes d'insuffisance androgénique à vrai dire peu importante.

OBSERVATION N° 41 :

Monsieur AZEN.., 14 ans. Gynécomastie importante, apparue depuis six mois...Puberté avancée. Morphogramme normal. Hypotrophique, sous-alimenté. 1 m.53 - 38 kg.5. Biopsie testiculaire : maturation jusqu'au stade Spermatocyte I. Chromatine négative.

OBSERVATION N° 42 :

Monsieur SAL..., 16 ans. Gynécomastie bilatérale très volumineuse. Morphogramme macroskèle. Puberté débutante (P_1-Ao). Testicules : mirabelle.

OBSERVATION N° 43 :

Monsieur DAV..., 16 ans. Gynécomastie droite apparue depuis un an. Morphogramme macroskèle. Puberté débutante (P1-Ao).

OBSERVATION N° 44 :

Monsieur AHM..., 18 ans. Gynécomastie moyenne, apparue depuis 6 mois, avec sensibilité. Aspect d'un enfant de 14 ans (P2). Maigre, sous-alimenté.

OBSERVATION N° 45 :

Monsieur POD..., 24 ans. Gynécomastie importante à prédominance droite. Début à 15 ans. Puberté à 12-13 ans. Morphogramme normal. Verge et testicules normaux. Pilosité insuffisante (P2-A1).

OBSERVATION N° 46 :

Monsieur ROU..., 31 ans. Gynécomastie apparue à 14-15 ans, régressant spontanément pour réapparaître quelques mois plus tard. Morphogramme longiligne macroskèle. Verge, testicules, pilosité insuffisants (aspect adolescent).

OBSERVATION N° 47 :

Monsieur CALD..., 40 ans. Gynécomastie très volumineuse. Début à 14-15 ans. Obésité : 113 kg. 1 m.83. Pilosité un peu faible.

	Age	Gonadotrophines en U/Souris		17 CS en mg.	Oestrogènes en µg.	Prégnandiol en mg.
AZEN (41)	14	3 + 30 -	Gon.	2,5 5	t2 10	1,8
SAL..(42)	16			4		
DAV..(43)	16		...	18,5		
AHM..(44)	18	5 + 25 -	Gon.	3,7 7,2	t2 20	2,9
POD..(45)	24	5 + 25 -	...			
ROU..(46)	31		..			
CALD.(47)	40			6,4	5	

2°)- L'existence d'une obésité avec syndrome d'hypercorticisme nous permet d'isoler 9 autres observations.

OBSERVATION N° 48 :

Monsieur DUR..., examiné à 25 ans : atteint d'obésité ancienne dès l'enfance. Puberté à 12 ans. Gynécomastie apparue à 13 ans, d'abord bilatérale, avec simple prédominance droite ; douloureuse. Elle ré-

gresse ensuite à gauche, mais reste très volumineuse à droite.

Obésité notable : 88 kg.500 / 1 m.75, mais elle a beaucoup régressé (pesait 103 kg.).

Développement sexuel normal. Morphogramme d'obèse, pas de vergetures. L'importance du syndrome biologique fait faire une surrénalectomie gauche; on enlève le sein en même temps. La surrénale enlevée n'est pas tumorale, mais fortement hyperplasique à l'examen histologique.

Bilan biologique : Chromatine négative, Gonadotrophines 5 + 25 - (u.s.).

		Gonado-trophines	ACTH	Cortancyl	Après Chirurgie	ACTH
17 CS en mg	26,8	28,2	33	7,3	12	22
DHA "	11					
17 OH. "	17,4		54,5	2,2	12,5	32
Oestrogènes en µg	35	20			15	
Prégnandiol en mg	3,8	1,4	1,9	1,4	1,3	

OBSERVATION N° 49 :

Monsieur CACO... : Enfant très maigre à 6 ans. Il grossit ensuite progressivement, en même temps que la puberté se déclenche très précocement vers 7 ans ½ Poids maximum à 13 ans : 120 kg. Examiné à 14 ans : obésité très importante : 111 kg.300 - 1 m.69. Gynécomastie extrêmement volumineuse. Développement sexuel d'adulte. Morphogramme d'obèse.

Dosages biologiques : 17 cétostéroïdes : 60 mg Phénolstéroïdes : 58,5 µg. Folliculine : 6,5 µg. GBS : 27 mg.

OBSERVATION N° 50 :

Monsieur LEV... : Examiné à 29 ans pour une gynécomastie moyenne apparue à l'âge de 16 ans, accompagnée d'une galactorrhée au début. Obésité : 76,300 kg. - 1 m.68. Morphogramme d'obèse. Organes génitaux normaux.

Dosages biologiques : 17 OH : 7,4 - 17 CS : 47 mg. - Prégnandiol : 10,4 mg.

Dans les 6 autres observations, les manifestations d'hypercorticisme sont plus discrètes :

OBSERVATION N° 51 :

Monsieur ROU..., 13 ans : Obésité ancienne : 94 kg. - 1 m.72 - Gynécomastie importante. Puberté en cours.

OBSERVATION N° 52 :

Monsieur BOY..., 14 ans. Obésité dès la naissance. Vergetures roses. 91 kg. - 1 m.68. Gynécomastie moyenne. Développement pubertaire avancé (Peut-être hâté par plusieurs séries de gonadotrophines).

OBSERVATION N° 53 :

Monsieur FRA..., 16 ans : Obésité depuis l'âge de 9 ans : 85 kg. - 1 m.72. Organes génitaux normaux. Puberté en cours.

OBSERVATION N° 54 :

Monsieur HAD..., 16 ans: Obésité depuis l'âge de 8 ans : 105 kg. - 1 m.66. Vergetures pourpres. Début de la gynécomastie à 12 ans. Avant la puberté T.A. : 16-9. Puberté achevée. Testicules petits. Goitre avide d'iode.

OBSERVATION N° 55 :

Monsieur BOID..., 18 ans : Obésité : 85 kg.300- 1 m.75. Gynécomastie importante, apparue avec la puberté. Développement sexuel normal. Spermogramme normal.

OBSERVATION N° 56 :

Monsieur DUC..., 19 ans : Obésité : 82 kg. - 1 m.68. Gynécomastie importante, apparue vers 11-12 ans, avec le début de l'obésité, 3 ans avant la puberté. Action remarquable sur la gynécomastie de l'amaigrissement. Développement sexuel normal. Verge petite.

	Age	Gonadotrop. (en u/sour)		17 CS (en mg.)				OESTROGENES (µg)				Prégnandiol (en mg)	Prégnonetrio (en mg)	17 OH. (en mg)
				Totaux	A + E	D H A	11 oxy.	Totaux	Oestriol	Oestrone	Oestradiol			
ROU. 51	13			9		1,2		20	10	[8]		0,7		7,6
BOY. 52	14				6,3	6,8	3,2		9	8,5	4,5	t2	1,1	7,5
			Dex		1,3	t2	0,4		14,5	t2	2,5	t2	0,2	1,3
			Dex + Gon		4	t2	0,7		17	5	7	t2	0,5	0,9
FRA. 53	16			15				10					1,2	10
	16,5	après amaig.	t	14,2										7
HAD. 54	12	3-		4,7										
	16	25+		15									1,7	10,6
			Prednisone	6,2										9
			ACTH	23,1										21,5
BOI. 55	18	5+		16					13	6	6			10,2
Chromatine négative		25-												
			Dex		2,9				6,5	4,5	1,5			0,6
Spermog.N.			Dex-Gon.		8,4				17	10	13,5			0,6
DUC. 56	19	48+		14,7								3,5		14,8

Dex = Dexaméthasone Gon = Gonadotrophines choriniques

3°)- Dans les 53 observations restantes, aucune anomalie notable n'est retrouvée.

Cliniquement, nous signalerons seulement l'existence d'une obésité plus ou moins marquée dans 11 cas, mais où il n'apparaît pas de syndrome d'hypercorticisme ; l'existence dans 17 cas d'un élargissement du bitrochantérien qui fait seulement figure de signe associé à la gynécomastie.

Cependant, nous ne retiendrons, parmi ces observations, que 33 cas seulement qui comportent des dosages hormonaux. En leur absence, il n'est pas possible d'éliminer une anomalie, soit hypo-androgénie, soit hypercorticisme.

L'existence d'un facteur déclenchant est retrouvée dans quelques cas :

= Choc d'un ballon (Obs. 72) dans l'un, avec gynécomastie unilatérale qui va persister très longtemps et prendre une taille importante.

= Tuberculose pulmonaire chez un autre. La gynécomastie est survenue au cours d'une période d'engraissement en fin de traitement.

= Thérapeutique hormonale dans 2 cas :

. L'un, perorchitine : la gynécomastie apparaît au bout d'un an de ce traitement.

. L'autre (Obs. 61) : gonadotrophine et méthyltestostérone. La gynécomastie apparaît au bout de deux ans.

Nous n'insisterons pas plus sur les détails cliniques de ces observations, dont aucune ne présente de fait saillant. Nous rapporterons seulement, en quelques tableaux, les résultats des bilans biologiques et des biopsies testiculaires qui sont, en règle générale, normaux.

Pour grouper, cependant, autant que possible les observations similaires, nous les présenterons en ta-

bleaux séparés :

- Obésité ;
- Adiposité légère avec morphogramme gynoïde ;
- Pas d'anomalie pondérale, morphogramme normal.

	Importance gynécomastie	Début Gynéco	Age	Chromatine	Gonadotroph. en U/souris		17 CS en mg.	OESTROGENES (en µg) Totaux	Oestrio	Oestrone	Oestrad.	Prégnandiol (en mg.)	Prégnanetrio (en mg.)	17 OH (en mg.)
TEB. 57	+++	12	14	-	5 + 25-		5,6	10						3,3
						Gonado	15	10						
						ACTH	15,2							73,6
CHAS.58	++++	10	15,5		5 + 25-		6,5							
TIMO.59	++	10	16	-	5 + 25-		9,4	15						5,2
						Gonado	14,6	20						
SAG. 60	+++	15	16	-	5 + 25-		14,5	10						6
						Gonado	21,4	30						
KRU. 61	+++	15	16,5	-	5 + 25-		10	10					2	6,1
							16,5		12	7	8	t2	1,4	8,4
						Dex + Gonado	7,4		33,5	16,5	8,5	t2	1,6	0,6
GAR. 62	+++	11	17	-	3 -		13,8	10						8
						Dex	6,5							1,3
						Dex + Gonado	14,3	25						
MIC. 63	++++		18	-	5 + 25-		11	10						5,8
						Gonado ACTH	16,5 14,6	40						38,2
CAD. 64	++++		18				11,1	20						4,4

OBÉSITÉS SIMPLES

	Importance Gynécomastie	Début Gynéco.	Age	Chromatine	Gonadotroph. en U/Souris		17 CS (en mg)		OESTROGENES (en µg)				Prégnandiol (en mg.)	17 OH (en mg.)
							Totaux	A + F	Totaux	Oestriol	Oestrone	Oestradiol		
BUS. 65	++++	14	14,5	-	5 +		5		15					4
					25-	Dex.								
						Gon.	6,5		30					0,8
RAG. 66	++++	11	14,5	-	5 +		4,3						2	
					25-									
			15,5				7							
COU. 67	++	14	15		5 +		8		25				0,6	
					25-									
ROG. 68	+++		15		12+		3,8							
					96-									
			16				9,5							
SOUV. 69	++++	14	16,5	-	6 +		10,8		10					
					48-									
						Gonado	13,1		35					
GRA. 70	++	15,5	19				9,3							
							6							
							4,7							
HAI. 71	+++	14	21		48+			5,9		11	4			8,6
						Dex		3,1						0,7
						Dex + Gon.		8,8		30	16			
MAI. 72	++++	16	21		5 +		11,1			20				9,1
					25-									
						ACTH	25,9			20				37,2
MOI. 73	++	15,5	28				16,7							

ADIPOSITE DISCRETE - MORPHOGRAMME GYNOIDE

	Importance Gynécomastie	Début Gynéco.	Age	Chromatine	Gonadotroph. en U/Souris		17 C S (en mg)				OESTROGENES en µg			17 OH (en mg)
							Totaux	A + E	DHA	11 Oxy	Totaux	Oestriol	Prégnand (en mg.)	
HAN. 74	++	11,5	12,5	-	6 -		4,5				10		1	
AVR. 75	++	12,5	13,5	-			8,6				20		0,5	
BAR. 76	+	13,5	14		5 + 25-		6							1,9
DEL. 77	+++	12	14				8,8	3,1	0,2	2,3	5		0,7	4,7
BOS. 78	+++	11,5	14 19		12+ 48-		10,5 24		1,2		15		4	7,5
MAR. 79	++	14,5	15 16		6 -		6,5 4,3							
ADJ. 80	+++	13	16,5	-	5+ 25-		11				15	8	0,7	6
RAI. 81	++	16	18	-	6 + 12-		9,5				15		1,5	4,7
HAA. 82	+++	18	19				12,2				5		2,3	

PAS D'ADIPOSITE - MORPHOGRAMME NORMAL

	Importance Gynécomastie	Début Gynécomas.	Age	Chromatine	Gonadotrophines en U/Souris		17 CS (en mg) Totaux	17 CS (en mg) A + E	OESTROGENES (en µg) Totaux	Oestriol	Oestrone	Oestradiol	Prégnandiol (mg)	Prégnanetriol (mg)	17 O H (en mg)
VAL.83	++	12	13	-	5 + 25-		6	3,9		14		7	t2	1	6,5
						Dex		1,9		6		3	t2	0,3	0,4
						Dex.+ Gonado		6		14		8	t2	1	1
						ACTH	10								23
ROB.84	+++	14	14,5	-	5 + 25-		7,5		5				1,3		
						Gonado	6,5		15						
DEV.85	+++	14	15	-			7,5	3,9	16	13	1	2			4,6
						Dex		2,2		15	2,5	3,5			0,4
						Dex + Gonado		6,7		15	5	4			0,7
MER.86	++	15	15,5	-	5 + 25-		9,4		15	8			0,2		5,7
						Gonado	9		5	15					
BAL.87	+++	17,5	18	-	5 + 25-		7,5		10						6,8
						Gonado	13,5		20						
						ACTH	9,3								23,9
ACK.88	+++	18	19,5		5 + 25 - 1		9,4		25						
						Gonado	20,2		30						

PAS D'ADIPOSITE - MORPHOGRAMME NORMAL

Les biopsies testiculaires qui ont été faites à 7 de ces malades montrent des aspects normaux ou dont les anomalies sont à la limite du pathologique.

= OBS. N° 62 : GAR...: Obèse simple, 17 ans. Aspect entièrement normal.

= OBS. N° 63 : MIC...: Obèse simple, 18 ans. Tabès et spermatogenèse normale . Eléments leydigiens relativement pauvres en graisse.

= OBS. N° 66 : RAG...: Adiposité discrète. 14 ans ½. Interstitium normal. Spermatogenèse normale dans de rares tubes. Nombreux tubes avec altérations nécrotiques ou pannécrotiques des éléments spermatiques.

= OBS. N° 78 : BOS...: Aspect entièrement normal. 14 ans. Arrêt de maturation au stade Spermatocyte I.

= OBS. 79 : MAR...: Aspect clinique normal. 14 ans ½. Aspect normal des cellules de Leydig. Fibrose de la gaine propre des tubes. Nécrobiose des cellules de la lignée séminale respectant partiellement certains tubes.

= OBS. N° 80 : ADJ...: Aspect clinique normal. 16 ans ½. Tissu interstitiel pauvre en lipides. Tubes : certaines parois un peu épaissies.

= OBS. N° 81 : MER...: Aspect clinique normal. 15 ans ½. Tissu interstitiel atrophié. Sclérose discrète des parois des tubes. Cellules de Sertoli normales. Anomalie de la spermatogenèse avec spermatozoïdes dystrophiques.

Quelques-uns de ces aspects ne sont pas tout à fait normaux ; cependant, nous pensons que les anomalies sont trop discrètes pour pouvoir constituer une entité pathologique. Il faut d'ailleurs y voir essentiellement la traduction d'un état d'immaturité du

testicule qui, par la suite, trouvera un aspect normal.

Nous voudrions, à ce propos, rapporter une dernière observation que nous avons pu étudier récemment dans le Service du Docteur H.P. KLOTZ.

OBSERVATION N° 89 :

Monsieur MOR... Yves, âgé de 14 ans ½, vient consulter pour une gynécomastie bilatérale volumineuse, apparue depuis l'âge de 13 ans, en même temps qu'une prise de poids. Ce malade, jugé par son médecin insuffisamment développé, avait reçu depuis quatre mois 24 injections de 1.000 unités de gonadotrophines chorioniques qui ont entraîné une accentuation de la pilosité, une augmentation de taille des testicules, mais qui ont probablement aussi aggravé la gynécomastie.

A l'examen, il frappe par son aspect franchement gynoïde. Il paraît gras, bien qu'il ne pèse que 58 kg. pour 1 m.67. La verge est normale, contrastant avec des testicules petits (olive), la pilosité peu développée.

La chromatine sexuelle est négative.

Les gonadotrophines diminuées : 3 u.s.

Les 17 cétostéroïdes : 8 , 17 Oh. : 5,2.

De nouveaux dosages, dans un autre laboratoire, donnent :

17 cétostéroïdes : 2,8 (sous gonadotrophine : 4,65).

Les oestrogènes (méthode biologique) : moins de 0,5 µg (sous gonadotrophine : 1,9 γ).

La biopsie testiculaire montre des lésions notables (Dr. SORS) : Pas de lignée spermatique ; les tubes sont remplis de cellules de Sertoli et de quelques cellules testiculaires indifférenciées. Spermatogénies présentant des lésions dégénératives. Membrane basale un peu épaissie et scléreuse. Pas de cellules interstitielles visibles.

Or, ce malade est revu deux ans après, ayant reçu seulement quelques injections de propionate de testostérone. La gynécomastie est toujours volumineuse, mais les testicules ont notablement augmenté de volume et doivent être considérés comme normaux. La pilosité, encore insuffisante, reste acceptable. Il est d'ailleurs d'une famille d'hommes peu pileux.

Une nouvelle biopsie testiculaire (Dr. SORS) montre une lignée séminale bien formée et complète. La membrane est peut-être un peu épaissie, à la limite du pathologique. Les cellules de Leydig sont encore peu développées.

o o

III/- CONCLUSIONS.

L'étude de ces observations ne nous permet pas, malheureusement, d'aboutir à une théorie pathogénique solide des gynécomasties de l'adolescence.

Nous pouvons cependant en dégager quelques faits qui, même négatifs, nous permettront tout au moins de l'orienter.

1°)- L'étude clinique.

a)- Accorde une fréquence faible aux facteurs pathologiques associés. Seule, apparaît avec une certaine fréquence la notion d'une altération testiculaire constitutionnelle, syndrome de Klinefelter ou cryptorchidie. Mais l'analyse complète, biologique et histologique, de malades apparemment normaux ne permet pas de retrouver la notion d'altérations testiculaires latentes. Les formes avec atteinte testiculaire resteront des cas à part, qui ne nous permettent nullement d'évoquer une anomalie testiculaire à l'origine des formes communes.

b)- La rareté des formes familiales nous oblige à accorder un rôle modeste à l'hérédité, ce qui paraît surprenant dans une affection où le terrain joue un si grand rôle.

c)- La signification d'une morphologie gynoïde reste discutable chez des adolescents, devant l'association presque constante de cette anomalie avec une adiposité plus ou moins marquée. On serait tenté de lui ôter toute signification.

Cependant, le caractère électivement féminoïde de cette adiposité est un signe si fréquent et si souvent associé à une forte gynécomastie qu'on est en droit de lui accorder une certaine valeur : terrain féminoïde constitutionnel ou excès d'oestrogènes ; on verra plus loin que seule la première hypothèse paraît valable.

d)- Par contre, une certaine corrélation paraît s'établir entre l'existence d'une surcharge graisseuse et celle d'une forte gynécomastie, qu'il s'agisse d'une obésité ancienne ou contemporaine de la gynécomastie, qu'il s'agisse d'une obésité importante ou d'un simple excès de graisse.

Cette association évoque le rôle aggravant (mais non déclenchant) des perturbations hormonales qui accompagnent les surcharges graisseuses : hyperinsulinisme, hypercorticisme.

e)- Le fait dominant reste la proximité du début de la gynécomastie avec l'apparition des premiers signes pubertaires.

Le rôle de la puberté peut s'expliquer de deux façons :

- action directe de l'hypophyse, agissant simultanément sur les gonades et les glandes mammaires ;

- action indirecte, par l'intermédiaire des gonades. La gynécomastie résulterait d'une anomalie de mise en jeu des fonctions leydigiennes.

2°)- L'étude biologique restreint considérablement le rôle de ces différentes possibilités.

On ne retrouve aucune anomalie hormonale qui, par sa constance ou même par sa fréquence, puisse acquérir une valeur pathogénique générale.

a)- Les oestrogènes : Leur rôle pourrait être évoqué théoriquement devant l'instabilité de la sécrétion testiculaire d'oestrogènes.

NATHANSON, qui retrouve des taux élevés dans de nombreux cas (21 malades), insiste sur la grande variabilité des résultats chez un même individu.

Cependant, notre étude, qui comporte un dosage d'oestrogènes chez 40 malades, ne retrouve qu'exceptionnellement un taux élevé. Il s'agit d'ailleurs d'élévation minime et de dosages anciens dont les taux normaux sont un peu supérieurs à ceux des techniques actuelles (Pr. JAYLE).

Ces modifications qualitatives ne paraissent pas constantes. L'étude du rapport Oestriol / Oestrone-Oestradiol a pu être faite dans 7 cas.

OBSERVATIONS		DEXAMETHASONE	DEXAMETHASONE GONADOTROPHINE
51 - ROU...	$\frac{10}{8}$ (1,2)		
52 - BOY...	$\frac{9}{13}$ (0,77)	$\frac{14,5}{3,5}$ (4)	$\frac{17}{12}$ (1,4)
55 - BOI...	$\frac{13}{12}$ (1)	$\frac{6,5}{6}$ (1)	$\frac{17}{23,5}$ (0,72)
61 - KRO...	$\frac{12}{15}$ (0,8)		$\frac{33,5}{25}$ (1,3)
71 - HAI...	$\frac{11}{4}$ (2,7)		$\frac{30}{16}$ (1,8)
83 - VAL...	$\frac{14}{7}$ (2)	$\frac{6}{3}$ (2)	$\frac{14}{8}$ (1,7)
85 - DEV...	$\frac{13}{3}$ (4,1)	$\frac{15}{6}$ (2,5)	$\frac{15}{9}$ (1,6)

On voit que les résultats sont très variables.

On notera cependant une certaine prépondérance de l'oestriol, puisque le rapport se trouve supérieur ou égal à 1 dans 5 cas sur 7, qu'il tend plutôt à augmenter sous l'effet des gonadotrophines (4 cas sur 6).

Un fait mérite d'être noté : la possibilité de freinage des oestrogènes par la dexaméthasone (3 cas), qui accorderait une certaine part à la sécrétion surrénalienne d'oestrogènes, notamment chez 2 obèses , avec hypercorticisme.

Cependant, ces résultats sont trop dispersés pour qu'on puisse leur accorder une valeur générale.

b)- Certaines anomalies hormonales sont parfois retrouvées, mais chacune n'est rencontrée que dans un petit nombre d'observations. Elles ne sauraient donc traduire l'existence d'un processus pathogénique général et n'auront jamais qu'un rôle favorisant éventuel.

C'est ainsi qu'on peut rencontrer :

= Dans quelques cas, une insuffisance androgénique, devant un taux bas de 17 cétostéroïdes. Nous ne l'avons retrouvée que 5 fois sur 50 dosages.

On pourrait le retrouver plus souvent à la limite inférieure de la normale, mais les très grandes variations physiologiques des taux normaux à cet âge ne nous permettent pas d'accorder grande signification à ces dosages, et la très grande majorité de ces adolescents ont des taux de 17 cétostéroïdes parfaitement normaux.

= L'excès d'androgènes est encore plus exceptionnel. Dans deux cas, il était important chez des obèses ; dans un autre, existait un hypercortisolisme associé prédominant, chez un obèse également.

= Une anomalie qualitative des androgènes peut être évoquée dans les syndromes d'hypoleydigisme d'origine testiculaire où la surrénale assure la majeure partie de la sécrétion androgénique sous forme préférentielle de DHA et dérivés 11 oxydés.

Cependant, une insuffisance relative en fraction A (androstérone, étiocholanolone) n'est jamais retrouvée. Chez 4 malades où l'on peut établir le rapport fraction A / 17 cétostéroïdes totaux, ce rapport est normal. Chez 2 autres, le taux de fraction A paraît normal.

Observations	Age	Rapport $\frac{\text{Fraction A}}{\text{17 CS totaux}}$
83 - VAL.	13	3,9 / 6
52 - DEL.	14	3,1 / 8,8
85 - DEV.	15	3,9 / 7,5
38 - OHE.	17	6,2 / 13
52 - BOY.	14	6,3 / ?
71 - HAI.	21	5,9 / ?

= Un hypercortisolisme peut être considéré comme un phénomène fréquent chez les obèses.

Nous n'avons cependant retrouvé de taux élevés de 17 OH que chez 7 sujets, fortement obèses d'ailleurs, un seul ayant véritablement un taux très élevé. Par contre, on ne retrouve d'anomalie dans aucune autre observation (20 dosages).

= Un excès de prégnandiol ne saurait être incriminé non plus, à part quelques observations anciennes (où les techniques de dosage sont différentes). On ne retrouve jamais une élévation notable de prégnandiol (19 dosages).

3°)- Au total, aucune anomalie hormonale n'apparaît avec une fréquence suffisante pour avoir une portée générale. On est amené à rechercher la pathogénie de ces gynécomasties dans deux directions différentes :

= Soit anomalie pure de réceptivité, alors que l'état hormonal reste conforme à celui des sujets normaux.

On incriminerait alors l'augmentation des sécrétions testiculaires de la période pubertaire qui, tout en restant normales, acquéreraient, sur un terrain hypersensible, une action mammotrope exceptionnellement importante.

= Soit anomalie hormonale non décelable par nos procédés habituels d'exploration.

Il est possible qu'il s'agisse de métabolites intermédiaires des stéroïdes surrénaliens ou testiculaires.

Il est plus tentant d'évoquer l'intervention d'un facteur mammotrope hypophysaire, secrété en excès à l'occasion de l'hyperfonctionnement hypophysaire de la période pubertaire.

o

o o

B)- LES GYNECOMASTIES DES ENFANTS

Elles sont tout à fait exceptionnelles. Entre les deux poussées hyperplasiques de la période néonatale et de la puberté, les rudiments glandulaires connaissent un repos complet.

Cependant, quelques cas isolés sont parfois rapportés. PERRIN et ANDERSEN rapportent 6 observations de gynécomasties apparemment isolées, survenant chez de jeunes enfants âgés de 11 mois à 8 ans. Trois de ces cas sont des garçons. TREVES cite 3 cas de 7 à 9 ans.

Ces gynécomasties posent un problème diagnostique étiologique essentiellement.

Il peut s'agir d'une gynécomastie thérapeutique.

PIOUTY a rapporté le cas d'enfants soumis à des poussières de Stilboestrol.

La vitamine D, si largement maniée chez l'enfant; doit être recherchée.

Cependant, il faut surtout rechercher l'existence d'une tumeur.

Si, chez la petite fille, on doit plutôt penser à une tumeur ovarienne, chez le garçon il faut essentiellement rechercher une tumeur surrénalienne maligne. Nous avons retrouvé deux observations de ce genre chez des enfants : celles de WILKINS et de FONTAINE, survenues toutes deux à l'âge de 5 ans.

Par contre, les tumeurs leydigiennes donnent, chez l'enfant, un tableau de puberté précoce.

L'éventualité d'une lésion testiculaire non tumorale a été rapportée par BONGIOVANNI et coll. Chez un garçon de 6 ans ½, porteur d'une gynécomastie notable, ils trouvent, à la biopsie testiculaire,

l'existence d'une hyalinisation du stroma péritubulaire ; par ailleurs, la diminution du nombre des tubules et l'atrophie de quelques-uns, l'absence de cellules de Leydig n'ont pas de valeur pathologique.

En pratique, si l'enfant a plus de 8 ans, il faut déjà penser à la possibilité de gynécomastie prépubertaire. Nous avons vu, précédemment, que certaines gynécomasties pouvaient précéder de plusieurs années les premiers signes pubertaires. Aussi, il est possible d'envisager, dans ces cas, l'éventualité d'une puberté relativement précoce, annoncée par la gynécomastie.

Nous présentons une observation où cette étiologie peut être envisagée.

OBSERVATION N° 90 :

L'enfant GUI... Serge est examiné, à l'âge de 11 ans, pour une gynécomastie bilatérale prédominant à gauche. Elle est modérée, mais fait nettement saillir l'aréole à gauche.

Or, cet enfant a cette anomalie depuis l'âge de 9 ans, et il est encore totalement impubère. Il a des organes génitaux tout à fait normaux pour son âge.

o

o o

C)- LES GYNECOMASTIES DE L'ANDROPAUSE

Il est classique d'évoquer le rôle d'une "andropause" à propos des gynécomasties apparues tardivement entre 50 et 70 ans (VIGNALOU et coll., VINCENDEAU).

L'existence même de cette andropause est mise en doute par beaucoup.

Pour certains, ce terme désigne seulement la diminution progressive des fonctions testiculaires. Ils décrivent alors les gynécomasties des vieillards.

Pour d'autres, il faut envisager la possibilité d'un véritable "climatère masculin", plus précoce ("middle aged man"), plus inconstant, accompagné du cortège de troubles neuro-végétatifs si fréquents chez la femme.

HELLER et MYERS ont cherché à appuyer cette théorie par des arguments objectifs. C'est ainsi qu'ils retrouvent, dans 23 cas sur 38, une élévation des gonadotrophines supérieure à 30 u.s. (dont 13 cas supérieurs à 50). D'autre part, les biopsies testiculaires leur montrent, dans 5 cas, une diminution de la taille et de l'activité des tubes, de la taille et du nombre des cellules de Leydig. Ils aboutissent ainsi à la notion d'une dégradation des fonctions testiculaires, entraînant un certain degré d'hypogonadisme avec élévation des gonadotrophines.

En réalité, les faits de ce genre paraissent très rares.

Si la réalité du climatère reste douteuse, par contre, il est indiscutable que les gynécomasties présentent une recrudescence de fréquence autour de 60 ans.

Les statistiques de TREVES font apparaître un

accroissement de fréquence de 20 à 50 ans et une diminution de fréquence après 60 ans.

AMALRIC et coll. trouvent deux âges de fréquence maxima : 20 à 30 ans et 60 à 70 ans.

SEILLE, de BRUX et ENTAT trouvent, dans 9 cas de gynécomastie, 5 hommes âgés de 56 à 67 ans, chez qui la gynécomastie paraît totalement isolée, mis à part un abaissement des 17 cétostéroïdes.

Nous n'avons pas retrouvé une fréquence plus grande vers 60 ans, dans nos observations. Sur 24 observations d'adultes où le début peut être précisé, nous trouvons les fréquences suivantes :

Début de	20 à 30 ans	: 5 cas
"	30 à 40 ans	: 7 cas
"	40 à 50 ans	: 7 cas
"	50 à 60 ans	: 5 cas.

Au total, les arguments établissant l'existence de gynécomasties de l'andropause restent minces et fragiles. Qu'il puisse exister un certain hypoleydigisme, à ces âges, est certain. En faire une cause de gynécomastie paraît abusif, dans l'état actuel de nos connaissances.

C H A P I T R E VI

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Nous n'allons pas passer une nouvelle fois en revue les causes de gynécomastie ; nous envisagerons seulement comment conclure l'enquête étiologique devant une gynécomastie apparemment isolée.

CHEZ L'ADULTE

Il faudra, systématiquement :

- examiner très attentivement les testicules, à la recherche de la moindre nodosité suspecte ;

- apprécier l'état endocrinien ;

- palper l'abdomen, à la recherche d'une masse rétro-péritonéale médiane ou latérale ;

- faire un cliché thoracique ;

- rechercher des signes cliniques et radiologiques de dysacromélie ;

- faire faire un dosage des 17 cétostéroïdes, oestrogènes et gonadotrophines.

La gynécomastie peut, en effet, constituer un symptôme révélateur permettant de découvrir :

- une tumeur testiculaire bénigne (adénome leydigien) ou maligne (séminome, dysembryome) ;

- une tumeur surrénalienne ;

- une tumeur dysembryonnaire thoracique ou un cancer bronchique.

Parfois, elle sera l'occasion d'examiner un sujet présentant un hypogonadisme plus ou moins marqué, constitutionnel ou secondaire à une orchite ourlienne ou un traumatisme.

CHEZ L'ADOLESCENT

L'enquête étiologique doit essentiellement s'orienter vers la recherche d'une affection testiculaire constitutionnelle et principalement du syndrome de Klinefelter.

L'état des testicules est, ici, le signe le plus évocateur, et la persistance d'un aspect infantile des testicules devra systématiquement faire pratiquer un dosage des gonadotrophines et une recherche de la chromatine nucléaire, surtout lorsque l'atrophie testiculaire contraste avec l'apparition normale de la pilosité pubienne. On saura, toutefois, que le taux des gonadotrophines ne s'élèvera que progressivement une fois la puberté commencée.

La recherche d'une tumeur testiculaire, médiastinale ou surrénale doit aussi être entreprise.

Toutefois, la fréquence relativement considérable des formes entièrement isolées nécessite ici moins d'obstination dans l'enquête étiologique.

CHEZ L'ENFANT

C'est encore les tumeurs qu'on devra craindre

au premier chef, surtout si l'âge de l'enfant rend peu probable une puberté prochaine.

A TOUS LES AGES,

cette enquête peut rester négative.

L'interrogatoire s'attachera à rechercher un traitement ayant pu provoquer la gynécomastie, et que le contexte clinique n'évoquait pas tout d'abord: gonadotrophines, androgènes, isoniazide, donnés comme anabolisants dans des états hypotrophiques; médicaments psychotropes parfois mal connus du malade ; cardiotoniques chez le vieillard ; vitamine D chez l'enfant.

On recherchera une oestrogénisation accidentelle, professionnelle, voire alimentaire (volailles), avant de conclure à une gynécomastie véritablement isolée.

C H A P I T R E VII

T R A I T E M E N T

Nous disposons de trois ordres de moyens thérapeutiques :

1)- Le traitement de la cause, lorsqu'elle est manifeste ;

2)- Les traitements médicaux hormonaux ;

3)- L'intervention chirurgicale.

o o

SEULE SE DISCUTE L'OPPORTUNITE du TRAITEMENT HORMONAL.

= Classiquement, on utilise les androgènes.

Ces traitements partaient d'une conception un peu schématique et idéaliste d'un antagonisme absolu entre les hormones mâles et les hormones femelles. On cherchait ainsi à combattre par les androgènes une oestrogénisation hypothétique. La notion plus récente d'un déséquilibre oestrogènes - androgènes accorde tout naturellement aux androgènes une place thérapeutique de choix.

En fait, on sait actuellement que l'antagonisme androgènes - oestrogènes est très relatif et que ces hormones peuvent, dans certains cas, ajouter

leurs effets.

D'autre part, l'hyperoestrogénie relative demeure plus théorique que réelle, à quelques exceptions près.

En outre, la pratique a montré que l'effet des androgènes était très inconstant. Certes, beaucoup d'endocrinologues affirment à juste titre avoir observé des effets thérapeutiques nets ; mais, quelle part doit-on accorder, dans ces cas, à l'évolution spontanément favorable ?

En outre, certains insistent sur le danger de voir aggraver la gynécomastie sous l'effet des androgènes. Les observations de ce genre sont rares, à vrai dire, mais indiscutables.

= L'utilisation des oestrogènes a été récemment proposée (de GENNES), partant d'un point de vue tout à fait différent, accordant à l'hypophyse un rôle prépondérant.

Les oestrogènes agiraient ainsi comme freinateur hypophysaire. LEDERER et DAVIS ont observé, une fois, un bon résultat chez un homme ayant un taux élevé de 17 cétostéroïdes.

Nous manquons de recul, à vrai dire, pour apprécier la valeur d'une telle thérapeutique. Toutefois, ayant constaté, la seule fois où ils avaient été utilisés, une aggravation de la gynécomastie, nous pensons qu'il convient d'être encore plus prudent dans l'usage des oestrogènes que dans celui des androgènes.

= Quant aux gonadotrophines, elles ne sont citées que pour en proscrire fortement l'emploi. Leur rôle néfaste est certain, à tel point qu'on doit toujours hésiter à les employer lorsqu'une gynécomastie est suspectée.

EN PRATIQUE, LA DECISION THERAPEUTIQUE DEPEND PRINCIPALEMENT DE L'ETIOLOGIE.

Dans de nombreux cas, le traitement se limite à la suppression de la cause, lorsqu'elle est possible ; il restera à traiter la gynécomastie lorsqu'elle persiste.

Lorsqu'il n'existe pas de thérapeutique étiologique radicale, le traitement n'est guère envisagé que lorsque le tableau clinique laisse à la gynécomastie la première place.

LE TRAITEMENT DE CES GYNECOMASTIES ISOLEES OU SEQUELLAIRES doit se décider en fonction de deux facteurs :

- l'ancienneté de la gynécomastie, qui rend illusoire l'efficacité d'un traitement hormonal, en raison de la persistance d'un tissu fibreux dense inaccessible aux incitations hormonales ;

- l'importance de la gynécomastie, qui aura d'autant moins de chances de disparaître complètement qu'elle sera plus volumineuse.

Ainsi, dans les formes récentes (moins d'un an) :

. si la gynécomastie est petite, il est sans doute préférable de temporiser, dans l'espoir d'une amélioration spontanée en six mois ou deux ans, sans courir le risque d'une aggravation thérapeutique.

. si la gynécomastie est volumineuse, le traitement médical n'est pas contre-indiqué ; on saura, toutefois, limiter à quelques mois le temps d'épreuve thérapeutique, en n'accordant de valeur qu'aux améliorations franches.

Dans les formes anciennes, les traitements mé-

dicaux paraissent vraiment peu actifs (peu dangereux aussi, d'ailleurs).

Il est plus sage, dans ces cas, d'intervenir chirurgicalement d'emblée, pour peu que la gynécomastie constitue, par son volume, une gêne pour le malade.

L'INTERVENTION CHIRURGICALE est, dans la règle, bénigne; utilisant une incision péri-aréolaire, elle ne laisse pas de trace, l'aréole et le mamelon étant conservés.

C H A P I T R E VIII

P A T H O G É N I E

La pathogénie des gynécomasties reste soumise à de nombreuses inconnues, dont la plus importante concerne la nature exacte des mammotrophines hypophysaires et surtout de celle agissant sur les galactophores.

Cependant, l'analyse soigneuse des faits déjà établis nous permet de restreindre le domaine des hypothèses, en éliminant avec quelque vraisemblance le rôle de certaines hormones.

A) - RAPPELONS d'abord LES PRINCIPALES CONCLUSIONS DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX.

1°)- Si l'on se réfère aux résultats de l'administration des différentes hormones, on constate QUE TRES PEU PEUVENT REALISER DES ASPECTS HISTOLOGIQUES ANALOGUES A CELUI DES GYNECOMASTIES.

- Ce sont principalement les oestrogènes,

- et les facteurs hypophysaires du type mammotrophine I presque indissociables des somatotropes utilisables.

- A un degré plus faible, les corticoïdes du type DOC peuvent avoir un effet analogue.

2°)- L'ACTION D'AUTRES CORPS EST BEAUCOUP PLUS DISCUTABLE.

- La progestérone est théoriquement capable de produire un développement des canaux à doses très fortes. Mais cette action est en règle générale associée à une prolifération des acini, car il existe toujours, chez l'homme, une certaine quantité d'oestrogènes.

- Les androgènes ont une action qui peut réaliser un aspect histologique voisin de celui des gynécomasties, mais ils ne donnent pas, en général, d'augmentation nette du volume de la glande. Leur action directe est d'ailleurs parasitée par une action stimulante sur la prolactine.

- La thyroxine n'a pas donné, expérimentalement, d'augmentation réelle de volume de la glande ; elle corrige seulement l'effet inhibiteur de la thyroïdectomie.

3°)- QUANT A LA PROLACTINE, les données expérimentales permettent d'écarter sa participation dans la genèse des gynécomasties, car elle réalise des aspects histologiques tout à fait différents ; elle ne jouerait un rôle que dans les formes avec sécrétion.

B) - L'ETUDE CLINIQUE DES PRINCIPALES ETIOLOGIES DE LA GYNECOMASTIE NOUS A FAIT ENVISAGER UN CERTAIN NOMBRE DE MECANISMES POSSIBLES QUE NOUS ALLONS REPRENDRE DE FAÇON SYNTHETIQUE.

1°)- IL CONVIENT TOUT D'ABORD DE FAIRE UNE PLACE A PART AUX MECANISMES DES GYNECOMASTIES DE CAUSE EXOGENE OU TUMORALE qui répondent à une pathogénie particulière, car elles ne nécessitent pas une dysrégulation hormonale.

Les causes tumorales font, en règle, intervenir un fort excès d'oestrogènes, isolé (tumeur leydigienne) ou associé aux androgènes (surrénalomes) ou à la progestérone et aux prolans (dysembryomes).

Une exception concerne quelques exceptionnelles tumeurs hypophysaires, qui pourraient faire intervenir un facteur mammotrope.

Pour les causes exogènes, se discutent seulement :

- l'action directe sur le tissu mammaire (oestrogènes, androgènes, DOCA, glucosides, cardiotoniques, vitamine D) ;

- l'action par l'intermédiaire de l'hypophyse, possible pour tous ces médicaments, vraisemblable, en outre, pour l'I.N.H. et les médicaments psychotropes ;

- l'action par l'intermédiaire des gonades, pour les gonadotrophines qui provoquent un excès relatif d'oestrogènes.

2°)- EN REALITE, LE VERITABLE PROBLEME PATHOGENIQUE SE TROUVE POSE PAR TOUTES LES FORMES REELLEMENT ENDOGENES, dont il faut chercher l'explication dans une dysrégulation du système endocrinien.

Les perturbations que l'on constate, dans ces cas, ne s'observent, en pratique, que dans un nombre limité d'étiologies, ce qui ne permet pas d'en déduire une explication d'ensemble.

a)- Les oestrogènes.

Leur action est évoquée, au premier chef ; mais il est très rare qu'une élévation marquée des oestrogènes ait pu être constatée et l'on doit, le plus souvent, les faire intervenir par le biais d'une hyperoestrogénie relative par diminution concomitante du taux des androgènes.

Un excès véritable d'oestrogènes a été

trouvé dans quelques cas isolés. On pourrait peut-être les faire intervenir dans certains états de dénutrition ou d'insuffisance hépatique où la gynécomastie est contemporaine de l'amélioration clinique. On compare alors ces cas à des sujets soumis à des gonadotrophines chorioniques. Ils agiraient alors malgré une élévation notable des androgènes, associée.

Une élévation discrète avec abaissement des androgènes a pu être constatée dans certaines orchites. On la fait surtout intervenir dans les états d'insuffisance hépatique avec hypogonadisme et excès relatif d'oestrogènes libres (par défaut de conjugaison hépatique).

Un taux normal, associé à un abaissement des androgènes, est retrouvé dans toutes les catégories d'hypogonadisme avec insuffisance leydigienne. Il n'est pas du tout certain que ce soient ici les oestrogènes qui agissent.

Une modification qualitative avec excès relatif d'oestriol a été constatée dans quelques cas (syndrome de Klinefelter et puberté). Il n'est pas possible, dans l'état des connaissances actuelles, d'attribuer une action mammotrope particulière à l'oestriol, alors que ce corps est considéré comme ne possédant aucune action oestrogénique.

b)- Les androgènes.

Leur action n'est guère envisageable qu'à propos des gynécomasties survenant en période de renutrition des cirrhoses et des dénutris (pour lesquels nous avons également envisagé l'intervention des oestrogènes). Tout au plus, peut-on soulever l'hypothèse fragile de l'action de certains androgènes surrénaliens, relativement en plus grande abondance dans les hypogonadismes.

c)- Les corticoïdes surrénaliens pourraient

agir dans certaines formes comportant un hypercorticisme, notamment les obésités importantes.

d)- L'hormone thyroïdienne : Son action n'est envisageable qu'à propos des hyperthyroïdies.

e)- L'action d'un facteur hypophysaire hypothétique peut être incriminée dans un grand nombre de cas.

Nous avons vu qu'on peut envisager l'action des médicaments mammotropes comme une action indirecte par action sur l'hypophyse.

Cette hypothèse est soulevée également à propos des cancers bronchiques avec dysacromélie.

Certaines maladies évoquent l'action de l'hypophyse par l'intermédiaire d'une action diencéphalique : maladie de Basedow, tous les syndromes neurologiques. Dans la puberté, une hyperstimulinie globale de l'hypophyse peut être envisagée.

Enfin, on peut, à la rigueur, supposer un certain hyperfonctionnement hypophysaire dans les hypogonadismes par suppression du frein constitué par la sécrétion gonadique.

f)- Une anomalie de la réceptivité des tissus mammaires.

Une anomalie constitutionnelle doit être supposée dans tous les cas, pour expliquer la rareté des gynécomasties dans le cadre des divers syndromes où on les observe.

D'autre part, les gynécomasties unilatérales impliquent obligatoirement un rôle primordial de la réceptivité locale.

Une anomalie acquise peut être envisagée dans quelques cas :

. par excitation locale ou régionale : syn-

dromes thoraciques (pleurésies), traumatismes ;

par action à distance (beaucoup plus hypothétique), dans certaines affections neurologiques et les traumatismes ou lésions de l'appareil génital.

C) - AU TOTAL, IL EST BIEN DIFFICILE DE PROPOSER UNE EXPLICATION PATHOGENIQUE D'ENSEMBLE.

1°)- SCHEMATIQUEMENT, ON PEUT OPPOSER DEUX CONCEPTIONS :

1)- Celle de mécanismes multiples, faisant appel à une mosaïque de facteurs que l'on retrouverait, selon les cas, isolément ou associés. C'est la première qui vient à l'esprit devant la variété des étiologies et la multiplicité des mécanismes envisagés.

2)- Celle d'un mécanisme unique, commun à toutes les formes.

L'argument majeur réside dans le caractère monomorphe des gynécomasties, difficilement compatible avec des mécanismes multiples.

Le principal défaut de cette théorie, c'est qu'aucun facteur hormonal connu ne peut, jusqu'ici, être mis en cause dans tous les cas.

On en est réduit à supposer l'existence d'un facteur hypophysaire mammotrope dont la mise en jeu se ferait sous l'influence d'incitations diverses, hormonales, nerveuses ou métaboliques. Ce facteur de type mammotrophine I serait secrété par les cellules éosinophiles de l'hypophyse et resterait indissociable de la somatormone, dans l'état actuel de la biologie.

On pourrait reprocher à cette théorie de négliger l'action directe des oestrogènes, évidente dans certains cas, comme les traitements de cancers de la prostate ou les tumeurs féminisantes. Il pa-

raît peu logique, dans ces cas, d'aller chercher une explication dans un mécanisme hypothétique, alors qu'un mécanisme évident apparaît.

2°)- AUSSI, PEUT-ETRE POUVONS-NOUS TENTER D'ACCORDER CES DEUX THEORIES, en supposant que les gynécomasties pourraient avoir deux origines :

- soit un excès d'oestrogènes,
- soit un excès de mammotrophine hypophysaire type I.

Cette hypothèse aurait l'avantage de tenir compte, et de la clinique, et de l'aspect histologique, l'étude expérimentale nous ayant montré qu'on obtenait une action comparable des oestrogènes et des facteurs hypophysaires type mammotrophine I, sur l'aspect histologique de la glande mammaire.

De toute façon, on est amené à considérer comme quasi constante l'existence d'une anomalie de réceptivité des tissus mammaires, qui permet à des modifications hormonales faibles d'avoir une action considérablement accrue, soit sur les deux glandes mammaires, soit sur une seule.

C O N C L U S I O N S

= La nature des gynécomasties est actuellement bien connue.

Elles sont liées à une prolifération des rudiments de tissu mammaire, qui dépasse exceptionnellement le stade d'une hyperplasie des galactophores. Elles comportent aussi une réaction conjonctive importante, qui pourrait expliquer certains aspects évolutifs de la maladie (persistant parfois longtemps après la disparition des perturbations hormonales initiales).

= Par contre, la compréhension pathogénique comporte encore de nombreuses inconnues.

Nous nous sommes efforcé, au cours de cette étude, de restreindre autant que possible le champ des hypothèses :

- d'une part, en analysant un certain nombre de travaux expérimentaux dont beaucoup sont récents ;

- d'autre part, en étudiant les observations de gynécomastie publiées dans la littérature médicale;

- enfin, en rapportant une série de 110 observations que nous avons pu étudier dans le Service du Professeur DECOURT. Un certain nombre d'entre elles ont fait l'objet d'études biologiques et histologiques détaillées. 89 d'entre elles comportent un début pubertaire.

= Les causes de gynécomastie sont très

variées et de signification inégale. Leur classification doit tenir compte de leur valeur étiologique réelle.

Nous proposons de diviser les causes pathologiques en trois groupes :

- Le premier comporte les causes exogènes (médicamenteuses) et les tumeurs secrétantes (surrénaliennes, testiculaires, dysembryonnaires, hypophysaires), où le problème étiologique ne se pose guère.

- Le deuxième comporte les causes endogènes les plus fréquentes, dont le rôle étiologique est solidement établi par le nombre des observations et leur homogénéité relative. Ce sont :

. les insuffisances testiculaires ;

. les troubles nutritionnels (cirrhoses, dénutrition), où intervient en partie un hypogonadisme ;

. les troubles neurologiques, dont certains comportent une atrophie testiculaire ;

. les affections endothoraciques (principalement le cancer des bronches) ;

. les hyperthyroïdies.

- Le troisième groupe réunit les causes rares et les gynécomasties apparemment isolées.

= Nous avons étudié séparément les gynécomasties de la période pubertaire, car la cause déterminante apparaît ici la puberté elle-même. La fréquence de la gynécomastie à cette période de la vie en fait un phénomène quasi physiologique ; il existe pourtant des cas où la poussée mammaire acquiert la dimension d'un fait pathologique par son ampleur et sa durée. Elle n'a pas, pour autant, de signification pathogénique particulière.

L'analyse de nos observations montre la rare-

té des faits pathologiques associés ; il s'agit alors le plus souvent de lésions testiculaires constitutionnelles (syndrome de Klinefelter, cryptorchidie). Nous trouvons seulement une certaine corrélation entre les formes volumineuses et l'existence d'une adiposité même minime.

Nous pouvons faire état de 32 observations de gynécomastie totalement isolée où aucune anomalie notable n'apparaît même après fractionnement des androgènes (5 cas), des oestrogènes (4 cas), épreuve de stimulation aux gonadotrophines (15 cas) ou biopsie testiculaire (7 cas).

= La pathogénie doit faire intervenir deux facteurs d'égale importance :

- une anomalie de réceptivité des tissus mammaires (constitutionnelle ou acquise) qui les rend sensibles à des variations hormonales faibles. Cette anomalie est fréquemment asymétrique.

- un déséquilibre hormonal, souvent peu apparent à côté des quelques cas où on a trouvé une hyperoestrogénie ; on ne constate pas d'anomalie importante. En tout cas, aucune ne permet d'expliquer l'ensemble des cas.

Nous pensons qu'il existe actuellement suffisamment d'arguments pour attribuer à l'hypophyse la sécrétion d'une mammotrophine voisine mais distincte de la somatotrophine.

Il est assez tentant d'attribuer à une telle mammotrophine toutes les gynécomasties qui ne relèveraient pas d'une hyperoestrogénie manifeste et notamment les gynécomasties pubertaires.

Cette hypothèse aurait l'avantage de donner aux gynécomasties une explication d'ensemble, qui tiendrait compte de leur aspect histologique uniforme.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

J. DECOURT

B I B L I O G R A P H I E

1) - EXPERIENCES SUR LA CROISSANCE MAMMAIRE CHEZ L'ANIMAL

(1)- ANDERSON (R.R.), BROOKRESON(A.D.), TURNER (C.W.)- Experimental growth of mammary gland in male and female mice.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 106, 567.

(2)- AHREN (K.) - The effect of various doses of oestrone and progesterone on the mammary gland of castrated hypophysectomized rats injected with insulin.- Acta Endo., 1959, 30, 435.

(3)- AHREN (K.) - Effect of insulin on body growth and mammary development in force-fed hypophysectomized rats injected with ovarian hormones.- Acta Endo., 1959, 30, 593.

(4)- AHREN (K.) - The effect of dietary restriction on the mammary gland development produced by ovarian hormone in the rat.- Acta. Endo., 1959, 31, 137.

(5)- AHREN (K.) - Mammary gland development on hypophysectomized rats injected with anterior pituitary hormones and testosterone.- Acta Endo.,

1959, 31, 228.

(6)- AHREN (K.), ETIENNE (M.) - Stimulation of mammary gland on hypophysectomized male rats treated with ovarian hormones and insulin.- Acta Endo., 1958, 28, 89.

(7)- AHREN (K.), ETIENNE (M.) - The effect of testosterone alone and combined with insulin on the mammary gland of castrated and hypophysectomized rats.- Acta Endo., 1959, 30, 109.

(8)- BENTGSSON (B.), NORGREN (A.) - Interaction of oestrone and testosterone on mammary glands of male rabbits.- Acta Endo., 1961, 36, 141.

(9)- BENSON (G.K.), COWIE (A.T.) et coll. - Effects of oestrone and progesterone on mammary development in the guinea-pig.- J. Endo.,1957, 15, 126.

(10)- CHADWICK (A.), FOLLEY (S.J.), GEMZELL (C.A.) - Lactogenic activity of human pituitary growth hormone.- Lancet, 1961,(2), 241.

(11)- CHAMORRO (A.) - Action de la progestérone seule sur la glande mammaire.- C.R. Soc. Biol., 1944, 138, 453.

(12)- CHAMORRO (A.) - Action des substances antithyroïdiennes sur la glande mammaire.- Ann. Endo., 1947, 8, 330.

(13)- COUJARD (C.), COUJARD (R.) - Hypertrophies et hyperplasies mammaires obtenues par lésion du sympathique.- Gynécol. et Obstétrique,

1955, 54, 520.

(14)- COWIE (A.T.), FOLLEY (S.J.) - The role of the adrenal cortex on mammary development.- Endocrinol., 1947, 40, 274.

(15)- COWIE (A.T.), FOLLEY (S.J.) et coll.- Studies on the hormonal induction of mammary growth and lactation.- J. Endo., 1952, 8, 64.

(16)- COWIE (A.T.), LYONS (W.R.) - Mammogenesis and lactogenesis on hypophysectomized, ovariectomized and adrenalectomized rats.- J. Endo., 1959, 19, 29.

(17)- CURTISS (C.) - Factor influencing lobulo-alveolar development and mammary secretion in the rat.- Endocrinol., 1949, 45, 284.

(18)- DAANE (T.A.), LYONS (W.R.) - Effects of Estrone-Progesterone and pituitary mammotrophin on the mammary gland of castrated C3H male mice.- Endocrinol., 1954, 55, 191.

(19)- DAMM (H.C.), TURNER (C.W.) - Extraction of mammogenic fractions from anterior pituitary gland.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 104, 472.

(20)- DAMM (H.C.), TURNER (C.W.) - Effects of anterior pituitary preparations on mammary gland growth in mouse.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 107, 893.

(21)- DONOVAN (B.T.), JACOBSON (D.) - The growth responses of mammary glands and other tissues on

hypophysectomized rats treated with thyroxine, insuline, cortisone and pregnant mare sereem.- Acta Endo., 1960, 33, 197.

(22)- DONOVAN (B.T.), JACOBSON (D.) - Testosterone and the growth of mammary glands and other tissues of hypophysectomized rats treated with thyroxine, insuline and testosterone.- Acta Endo., 1960, 33, 214.

(23)- ETIENNE (M.) - Sur la croissance de la glande mammaire chez la jeune rate hypophysectomisée traitée par gonadotrophine équine, progestérone en présence de thyroxine et d'insuline.- Ann. Endo., 1960, 21, 331.

(24)- FOLLEY (S.J.) - Endocrine controle of the mammary gland.- Brit. Med. Bull., 1947, 5,130.

(25)- GARDNER (W.V.) - Inhibition of mammary growth by large amount of estrogen.- Endocrinol., 1941, 28, 53.

(26)- GOMEZ (E.T.) - Mammary gland growth on hypophysectomized castrated guinea-pigs.- Endocrinol., 1942, 31, 613.

(27)- GOMEZ (E.T.), TURNER (C.W.) - Further evidence for a mammogenic hormon on the anterior pituitary.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,1938, 37, 607.

(28)- GOMEZ (E.T.), TURNER (C.W.), REECE (R.P.) - Growth of the mammary gland of hypophysectomized guinea-pig.- Proc. Soc. Exp. Biol.Med., 1937, 36, 286.

(29)- JACOBSON (D.) - Effects of thyroxine on growth of mammary glands, whole body, heart and liver. (Acta Endo., 1960, 35, 107).

(30)- JOHNSTON (R.F.), SMITHCORS (J.F.) - The effects estrogen on mammary structure of adrenalectomized and thiouracile treated castrated rat.- Endocrinol., 1948, 43, 193.

(31)- KIRKAM, TURNER (C.W.) - Induction of mammary gland on rats by estrogen and progesterone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 87, 139.

(32)- LASFARGUES (E.Y.) - Action de l'oestradiol et de la progestérone sur des cultures de glande de mammaire de jeunes souris.- C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 1720.

(33)- LEONARD (S.L.) - Stimulation of mammary gland on hypophysectomized rat by estrogen and testosterone.- Endocrinol., 1943, 32, 229.

(34)- LEONARD (S.L.), REECE (R.P.) - The relation of the thyroid to mammary gland growth on the rat. Endocrinol., 1941, 28, 65.

(35)- LEONARD (S.L.), REECE (R.P.) - Failure of steroid hormones to induce mammary growth on hypophysectomized rat.- Endocrinol., 1942, 30,32.

(36)- LEWIS (A.A.), GOMEZ (E.F.), TURNER (C.W.) - Mammary gland development with mammogen I on the castrated and the hypophysectomized rat.- Endocrinol., 1942, 30, 37.

(37)- LEWIS (A.A.), TURNER (C.W.) - Chemical concen-

tration of mammogen from prehypophyseal tissue.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, 38, 435.

(38)- LEWIS (A.A.), TURNER (C.W.), GOMEZ (E.T.) - The biological essay of the mammogenic duct factor of the anterior pituitary.- Endocrinol., 1939, 24, 157.

(39)- LYONS (W.R.), LI (C.H.), JOHNSON (R.E.) - The hormonal control of mammary growth and lactation.- Recent Progress in Horm. Res., 1958, 14, 219.

(40)- LYONS (W.R.), Mc GINTY (D.A.) - Effects of estrone and progesterone on male rabbit mammary gland. I- Varying doses of progesterone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, 48, 83.

(41)- Mc EVEN (C.S.), SELYE (H.), COLLIP (J.B.) - Effects of the testis on the mammary gland.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1936, 35, 56.

(42)- Mc EVEN (C.S.), SELYE (H.), COLLIP (J.B.) - Role of pituitary on effect of testosterone on the mammary gland.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1937, 36, 213.

(43)- MEXNER (J.P.), LEWIS (A.A.), TURNER (C.W.) - Evidence for the presence of a second mammogenic LA factor on the anterior pituitary.- Endocrinol., 1940, 27, 888.

(44)- MEXNER (J.P.), TURNER (C.W.) - Biological essay of the mammogenic lobule-alveolar growth factor of the anterior pituitary.-

Endocrinol., 1941, 29, 324.

(45)- MEXNER (J.P.), TURNER (C.W.) - Role of oestrogen on the stimulation of mammary lobulo-alveolar growth by progesterone and by the mammogenic lobulo-alveolar growth factor of the anterior pituitary.- Endocrinol., 1942, 30, 591.

(46)- MEXNER (J.P.), TURNER (C.W.) - Influence of thyroxin upon mammary lobulo-alveolar growth.- Endocrinol., 1942, 31, 345.

(47)- NATHANSON (I.T.), SHAW (D.T.), FRANSEEN (E.C.)- Effects of simultaneous administration of growth complex and estradiol on mammary gland of hypophysectomized rat.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, 42, 652.

(48)- NELSON (W.O.), GAUNT (R.), SCHWEIZER (M.) - Effects of adrenal cortical compounds on lactation.- Endocrinol., 1943, 33, 325.

(49)- NOBLE (R.L.) - Direct gynaecogenic and indirect estrogenic action of testosterone propionate on female rats.- J. Endo., 1939, 1, 184.

(50)- PASTEELS (J.L.) - Comparaison entre l'action des androgènes et de la réserpine sur l'hypophyse et la glande mammaire du rat.- Ann. Endo., 1961, 22, 257.

(51)- PISSOT (L.E.), NANDI (S.) - Experimental induction of mammogenesis and lactogenesis on the dwarf mouse.- Acta. Endo., 1961, 37, 161.

(52)- PROP (F.J.A.) - Action morphogénétique d'hormones sur la glande mammaire in vitro.- Ann. Endo., 1961, 22, 826.

(53)- RAYNAUD (A.) - Observations sur le développement normal des ébauches de la glande mammaire de foetus mâle et femelle de souris.- Ann. Endo., 1947, 8, 348.

(54)- RAYNAUD (A.) - Hormones sexuelles et développement foetal de la glande mammaire.- Ann. Endo., 1956, 17, 580.

(55)- REECE (R.P.) - Effects of oestrogen injections on lactogen content of female rat pituitary.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1938, 39, 77.

(56)- REECE (R.P.), LEONARD (S.L.) - Further evidence for a mammogen factor on the rat hypophysis.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, 42, 200.

(57)- REECE (R.P.), LEONARD (S.L.) - Effect of estrogens, gonadotropins and growth hormone on mammary gland of hypophysectomized rats.- Endocrinol., 1941, 29, 297.

(58)- REECE (R.P.), LEONARD (S.L.) - Lobule-alveolar growth of mammary gland of hypophysectomized female rat.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, 49, 660.

(59)- REECE (R.P.), MEXNER (J.P.) - Effect of testosterone on pituitary and mammary gland.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1939, 40, 66.

(60)- REECE (R.P.), TURNER (C.W.), HELL (R.T.) -

Mammary gland development on the hypophysectomized albino rat.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1936, 34, 204.

(61)- SCHARF (G.), LYONS (W.R.) - Effects of estrone and progesterone on male rabbit mammary glands.- II- Varying doses of estrone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, 48, 86.

(62)- SELYE (H.) - Activity of progesterone on spayed female rat pretreated with estrone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1940, 43, 343.

(63)- SELYE (H.), Mc EVEN (C.S.), COLLIP (J.B.) - Effect of testosterone on the mammary gland.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1936, 34, 201.

(64)- SMITH (T.C.) - The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat.- Endocrinol., 1955, 57, 33.

(65)- SMITH (T.C.), BRAVERMAN (L.E.) - The action of desoxycorticosterone acetate on the mammary gland of the immature ovariectomized rat.- Endocrinol., 1953, 52, 311.

(66)- SMITH (T.C.), RICHTERICH (B.) - Synergism of estrogen and progesterone on mammary gland growth in guinea-pigs.- Endocrinol., 1958, 63, 89.

(67)- SMITHCORS (J.F.), LEONARD (S.L.) - Relation of thyroid to mammary gland structure in the rat with special reference to the male.- Endocrinol., 1942, 31, 454.

(68)- TALWALKER (P.K.), MEITES (J.) - Mammary lobulo-

alveolar growth induced by anterior pituitary hormones on adreno-ovariectomized rats and adreno-ovariectomized hypophysectomized rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 107, 880.

(69)- TRENTIN (J.J.), LEWIS (A.A.) et coll.- Nature of the pituitary factor stimulating mammary duct growth.- Endocrinol., 1943, 33, 66.

(70)- TRENTIN (J.J.), TURNER (C.W.) - Quantitative study of the effect of inanition on responsiveness of the mammary gland to estrogen.- Endocrinol., 1941, 29, 984.

(71)- TRENTIN (J.J.), TURNER (C.W.) - Effect of adrenalectomy on the mammary gland of the castrated and estrogentreated castrated male rat.- Endocrinol., 1947, 41, 127.

(72)- VALLIN (Y.) - Influence des oestrogènes et des androgènes sur le développement des glandes mammaires.- C.R. Soc. Fr. Gynécol., 1951, 21, 196.

(73)- YAMAMOTO (H.), TURNER (C.W.) - Experimental mammary gland growth on rabbits by estrogen and progesterone.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 130.

o o

2) - TRAVAUX D'ENSEMBLE SUR LES GYNECOMASTIES, ET PUBLICATIONS RAPPORTANT DES CAS D'ETIOLOGIES VARIEES.

(74)- AMALRIC (R.), GELLER (S.) et coll.- Les Gynécomasties. Etude de 113 cas. Données de la radiographie simple du sein.- Presse Médicale, 1960, 68, 1562.

(75)- CASTIGLIONI (G.), DAGRADO (A.) - Considerazioni su quattro casi di ginecomastia.- Minerva Chirurg., 1952, 7, 723.

(76)- CERVINO (J.H.), MAGGIOLO (J.) et coll.- Etude de 270 cas de gynécomastie.- Ann. Fac. Méd. Montevideo, 1959, 44, 7 - Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1960, 1, 379.

(77)- DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.), GUYOT (J.M.) - Les gynécomasties.- Presse Médicale, 1953, 61, 787.

(78)- GESCHICKTER (C.F.) - Diseases of the breast.- Lippincott, éd., 1945.

(79)- GUYOT (J.M.) - Contribution à l'étude pathogénique de la gynécomastie.- Mémoire Assistant étranger, Paris, 1952 .

(80)- HUGUENIN (A.), AKOUM (G.) - Les gynécomasties.- Algérie Méd., 1955, 59, 249.

(81)- IMPALLOMENI (G.) - Contributo allo studio dell' eziopathogenesi della ginecomastia.- Archivio per le Scienze mediche, 1948, 86, 710.

(82)- KAUFHOLD (N.) - Beziehungen zwischen Gynäkomastie hodenstorüngen and auscheidung von sexual hormonen un Urin.- Zentralblatt für Chir., 1951, 76, 592.

(83)- KLOTZ (H.P.), AVRIL (J.), GLIMET (T.) - Action permissive du système nerveux dans le déterminisme des gynécomasties.- Ann. Endo.,1961, 22, 809.

(84)- LENSON (N.) - Enlargment of the male breast on naval personnel.- Am. J. Surgery, 1951, 82, 325.

(85)- LJUNGBERG - Hereditary gynecomastia.- Acta Med. Scand., 1960, 168, 371.

(86)- MARANON (G.) - L'intersexualité unilatérale gauche dans l'espèce humaine.- Revue Franç. d'Endocr., 1932, 10, 1.

(87)- MENVILLE (J.G.) - Gynécomastie.- Arch. of Surgery, 1933, 26, 1054.

(88)- RUPP (J.), CANTAROW (A.) et coll.- Hormone excretion in liver disease and in gynecomastie.- J. of Clin. Endo., 1951, 11, 688.

(89)- SEILLE (G.), de BR... (J.), CNTAT (Fr.) - Le rôle du système nerveux dans l'apparition des gynécomasties.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 1960, 36° An., 497.

(90)- SENDRAIL (H.), MOREL (L.), LASSERRE (J.) - Gynécomasties masculines et déficit androgénique.- Presse Méd., 1948, 69, 834.

(91)- SIRTORI (C.), VERONESI (U.) - Gynecomastia ; a review of 218 cases.- Cancer, 1957, 10, 645.

(92)- TREVES (N.) - Gynecomastia. The origin of mammary swelling in the male. An analysis of 406 patients.- Cancer, 1958, 11, 1082.

(93)- WHEELER (C.E.), CAWLEY (E.P.) et coll.- Gynécomastie ; revue et analyse de 160 cas.- Ann. of Int. Med., 1954, 40, 985.

o o

3) - GYNECOMASTIES DE CAUSE EXOGENE.

(94)- BYRON (C.S.), KATZEN (P.) - Clinical effect of the oral use of methyl testosterone on eunuchoïdisme.- J. Clin. Endo., 1941, 1, 359.

(95)- CHEYMOL (J.), LESPAGNOL (C.) - A propos de cas de gynécomastie constatés après administration d'amphétamine.- Thérapie, 1952, 7, 128.

(96)- DUNN (C.W.) - Stilboestrol-induced gynecomastia on the male.- J.A.M.A., 1940, 115, 2263.

(97)- DURLACH (J.), BOUVET (P.), CACHIN (M.) - Un cas d'hypersurrénalisme médullaire.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 1957, 33° A., 4176 .

(98)- FEY (B.), LANG (P.) - A propos du traitement du

cancer de la prostate par les oestrogènes.- J. d'Urologie, 1950, 56, 223.

(99)- GELLER (S.), AMALRIC (R.) - Etude radio-clinique d'une gynécomastie oestrogénique.- Rev. Fr. Etudes Clin. Biol., 1959, 4, 377.

(100)- LEVRAT (M.), BRETTE (R.) - Vitamine D et gynécomastie.- Presse Méd., 1951, 59, 1454.

(101)- LE WINN (E.B.) - Gynecomastia during digitalis therapy.- New. Engl. J. Med., 1953, 248,316.

(102)- LISSER (H.), GORDAN (G.S.) - The anabolic effects of testosterone compound as manifested by increased height and weight gain in boys.- J. Clin. Endo., 1950, 10, 815.

(103)- MADDOCK (W.O.), NELSON (W.O.) - Increased oestrogen excretion due to stimulation of Leydig cells in adult men receiving chorionic gonadotrophin.- J. Clin. Endo., 1951, 11, 769.

(104)- MAMOU (H.), GUMBERG (J.), SAMAMA (A.) - Signification clinique des gynécomasties.- Sem. Hôp. Paris, 1950, 26° A., 2724.

(105)- MOLINA (C.), ABERKANE (B.) - Les gynécomasties des tuberculeux pulmonaires. A propos de 13 observations.- Sem. Hôp. Paris, 1960, 36° A, 194.

(106)- OLMER (J.), GASCARD (E.) et coll.- Les Gynécomasties des cardiaques.- Marseille Méd., 1954, 91° A, 491.

(107)- RALEIGH (G.W.), PHILIPSBORN (H.F.), EVANSTON (B.M.) - Addison's disease with partial absence of adrenal cortex and gynecomastia.- Arch. Pathology, 1944, 37, 213.

(108)- RUHRMANN (H.) - Gynäkomastie nach applikation von Herz glykosiden.- Endokrinologie, 1955, 33, 38.

(109)- TOOLEY (P.H.), LACK (C.) - Gynaecomastia during treatment with amphetamine.- Lancet, 1959 (1), 650.

o o

4) - GYNECOMASTIES PAR TUMEURS.

(110)- BERGERET (A.), CAROLI (J.) et coll.- Cancer métastatique du testicule. Gynécomastie. Etude hormonale.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1937, 849.

(111)- CASE REPORT OF THE MASS. GEN. HOSPITAL - New. Engl. J. Med., 1955, 253, 926. Case 41.471.

(112)- DALGAARD (J.B.), HESSELBERG (F.) - Interstitial cell tumor of the testis.- Acta. Path. Microbiol. Scand., 1957, 41, 219.

(113)- DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) et coll.- Tumeur féminisante de la cortico-surrénale.- Presse Méd., 1961, 69, 2359.

(114)- DECOURT (J.), TOURNEUR (R.), LOUCHART (J.) - Tumeur leydigienne du testicule avec gynécomastie.- Ann. Endo., 1957, 18, 780.

(115)- GILBERT-DREYFUS, MORICARD (R.), ROUSSEL LE GUEN (J.) - Tumeur féminisante du testicule avec gynécomastie.- Ann. Endo., 1948, 9,136.

(116)- GUICHARD (A.), CABANNE (F.) - Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes pulmonaires chez l'homme et de leurs formes dites primitives.- J. Méd. Lyon, 1953, 34° A., 235.

(117)- GUINET (P.), MORNEX (R.), PEOARD (J.P.) - Les cortico-surrénalomes avec gynécomastie.- Rev. Lyonn. Méd. 1956, 5, 623.

(118)- GUINET (P.), NOEL (G.), MORNEX (R.) - Les tumeurs du testicule à cellules de Leydig avec signes endocriniens.- Rev. Lyonn. Méd. 1955, 4, 93.

(119)- HEIDEMAN (M.L.) - Transient recurrent gynecomastia after removal of an estrogen secreting interstitial-cell tumor of the testis.- J. Clin. Endo. Met., 1959, 19, 1331.

(120)- HERRMANN (W.L.), BUCKNER (F.), BASKIN (A.) - Interstitial cell tumor of the testis with gynecomastia.- J. Clin. Endo. Met., 1958, 18, 834.

(121)- LEWIS (L.G.), STOCKARD (C.G.) - Feminizing testis tumors.- J. of Urology, 1950, 64.

(122)- LYALL (A.) - Chorion-carcinoma testis with

gynecomastia.- Brit. J. Surgery, 1946, 34, 278.

(123)- KRESTIN (D.) - Spontaneous lactation associated with enlargment of the pituitary.- The Lancet, 1932 (1), 928.

(124)- Mc CULLAGH (E.P.), ALIVISATOS (J.G.), SCHAFFENBURG (C.A.) - Pituitary tumor with gynecomastia and lactation.- J. Clin. Endo. Met., 1956, 16, 397.

(125)- MAGENDIE (J.), VINCENDEAU (J.) et coll.- Gynécomastie et tumeur du testicule à cellules de Leydig.- J. Méd. Bordeaux, 1957,479.

(126)- MOEHLIG (R.C.) - Pituitary tumor associated with gynecomastia.- Endocrinology, 1929, 13, 529.

(127)- MOSIER (H.D.), WILLARD (E.) - Feminizing adrenal adenoma in a 7 years old boy.- Pediatrics, 1961, 27, 1016.

(128)- MOSTOFI (F.K.), THEISS (E.A.), AHSLEY (D.J.B.)- Tumors of specialized gonadal stroma on human male patients.- Cancer, 1959, 12, 944.

(129)- PHILIP (P.P.) - A feminizing tumor of the testis.- Proceeding Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1003.

(130)- RICHTIE (G.L.) - Interstitial cell tumor of testis with gynaecomastia.- Brit. J. Surgery, 1959, 46, 651.

(131)- ROUSSEL-LE GUEN (J.) - Tumeur testiculaire et signes de féminisation.- Thèse Paris, 1947.

(132)- SALHANICK (H.A.), BERLINER (D.L.) - Isolation of steroïds from a feminizing adrenal carcinoma.- J. Biol. Chemistry, 1957, 227, 583.

(133)- SLAUNWHITE (W.R.), BUCHWALD (K.W.) - Urinary 17 ketosteroïds and estrogens in a case of feminizing adrenal tumor.- J. Clin. Endo. Met., 1960, 20, 786.

(134)- TEILUM (G.) - Estrogen producing Sertoli-cell tumors.- J. Clin. Endo., 1949, 9, 301.

(135)- TRUC (E.) - Tumeur mixte du testicule soupçonnée et découverte grâce à une gynécomastie douloureuse.- J. d'Urologie, 1939, 47, 70.

(136)- WALLACH (S.), BROWN (H.) et coll.- Adrenocortical carcinoma with gynecomastia. A case report and review of the literature.- J. Clin. Endo. Met., 1957, 17, 945.

(137)- WARD (J.A.), KRANTZ (S.) et coll.- Interstitial-cell tumor of the testis. Report of two cases.- J. Clin. Endo. Met., 1960, 20, 1622.

(138)- WOLF (E.T.), MILLS (L.C.) et coll.- Adrenocortical carcinoma causing feminization in an adult male.- J. Clin. Endo. Met., 1958, 18, 310.

5) - INSUFFISANCE TESTICULAIRE.

(139)- AZULAY (R.D.), DOS ANJOS (M.N.) - Ginecomastia e lepra.- C Hospital, 1960, 57, 87.

(140)- COURVOISIER (B.), LABHART (A.) - Hypogonadisme mâle et gynécomastie.- Helvetia Med. Acta, 1950, 17, 480.

(141)- CROOKE (A.C.) - Male Gynecomastia testicular atrophy.- Proc. Roy. Soc. Med., 1946, 39, 516.

(142)- DECOURT (J.) et coll.- L'orchido-dystrophie polygénosomique.- Sem. Hôp. de Paris, 1962, 38° A., 1249.

(143)- DECOURT (J.), DOUMIC (J.H.), CAMBIER (J.) - L'eunuchoïdisme hypogonadotrophique.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1952, 685.

(144)- GIORGI (E.P.), SOMMERVILLE (I.F.) - Observations sur la gynécomastie et en particulier sur le syndrome de Klinefelter.- Ann. Endo., 1961, 22, 792.

(145)- GOODMAN (B.A.) - Gynecomastie with concomittant testicular atrophy.- Am. J. Surgery, 1937, 35, 121.

(146)- GOOEL (E.F.) - Gynecomastie (Seven cases).- Surgery, 1944, 15, 1938.

(147)- GOOEL (E.F.) - Gynecomastie (Five cases).- Surgery, 1945, 18, 388.

(148)- GRABSTALD (H.), SWAN (L.L.) - Genito-urinary lesions in leprosy.- J.A.M.A., 1952, 149, 1287.

(149)- HELLER (C.G.), NELSON (W.O.) - Classification of male hypogonadism.- J. Clin. Endo., 1948, 8, 345.

(150)- HELLER (C.G.), NELSON (W.O.), ROTH (A.A.) - Functionnal prebuberal castration in males.- J. Clin. Endo., 1943, 3, 573.

(151)- HOWARD (R.P.), SNIFFEN (R.C.) et coll.- Testicular deficienty : a clinical and pathologic study.- J. Clin. Endo., 1950, 10, 121.

(152)- KLINEFELTER (H.F.), REEFENSTEIN (E.C.), ALBRIGHT (F.) - Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excreation of F. S.H.- J. Clin. Endo., 1942, 2, 615.

(153)- KLOTZ (H.P.), SORS (C.) - Remarques cliniques, histologiques et pathogéniques sur certaines atrophies testiculaires idiopathiques (type Klinefelter).- Sem. Hôp. Paris, 1954, 30° A, 4.431.

(154)- PETERS (J.H.), SIEBER (W.K.), DAVIS (N.) - Familial gynecomastie associated with genital abnormalities report of a family.- J. Clin. Endo. Met., 1955, 15, 182.

(155)- RICHARDSON (J.S.) - Gynecomastie with bilateral undescended testis immanaged 21.- Proc. Roy. Soc. Med., 1946, 39, 513.

(156)- ROCHER (H.L.), LACHAPELE (A.P.), HIRTZ (G.) - Sur deux cas de gynécomastie bilatérale chez deux frères cryptorchides et hypospades.- Bull. Acad. Nat. Méd., 1957, 141, 259.

(157)- SPANKUS (W.H.), GRANT (R.S.) - Gynecomastia.- J. Clin. Endo., 1947, 7, 586.

o o

6) - TROUBLES NUTRITIONNELS.

(158)- BARR (R.W.), SOMMERS (S.C.) - Endocrine abnormalities accompanying hepatic disease and hepatonia.- J. Clin. Endo. Met., 1957, 17, 1017.

(159)- BENNETT (H.S.), BAGGENSTOSS (A.H.), BUTT (H. R.) - Testis, breast and prostate of men who die of cirrhosis of the liver.- Proc. Staff. Meet. Mayo-Clinic, 1951, 26, 33.

(160)- COODLEY (E.L.), MOLLE (W.E.) - Metabolic study of gynecomastia associated with liver disease. Am. J. Med. Science, 1949, 218, 531.

(161)- FIRKET (J.), NINANE (G.) - La gynécomastie dans la cirrhose.- Ann. Endo., 1954, 15,180.

(162)- GLASS (S.J.), EDMONDSON (H.A.), SOLL (S.N.) - Sex hormon changes associated with lever disease.- Endocrinology, 1940, 27, 749.

(163)- HIBB (R.E.) - Gynecomastia associated with

vitamin deficienty disease.- Am. J. Med. Science, 1947, 213, 176.

(164)- JACOBS (E.C.) - Gynecomastia following severe starvation.- Ann. of Int. Med., 1948, 28, 792.

(165)- JACOBS (E.C.) - Effects of starvation on sex hormones in the male.- J. Clin. Endo.,1948, 8, 227.

(166)- KARK (R.M.), MOREY (G.R.), PAYNTER (C.R.) - Re-feeding (Nutritional) gynecomastia on cirrhosis of the liver. I- Clinical observations.- Am. J. Med. Science, 1951, 222, 154.

(167)- KLATSKIN (G.), RAPPOPORT (E.M.) - Gynecomastia due to infections hepatitis of the homologous sereem type.- Am. J. Med. Science, 1947, 214, 121.

(168)- KLATSKIN (G.), SALTER (W.T.), HUM (F.D.) - Gynecomastia due to malnutrition.- Am. J. Med. Science, 1947, 213, 19.

(169)- LLOYD (C.W.), WILLIAMS (R.H.) - Endocrine changes associated with Laennec's cirrhosis of the liver.- Am. J. Med., 1948, 4, 315.

(170)- MITHOEFER (J.), BEAN (W.B.) - Gynecomastia in cirrhosis of the liver.- Surgery, 1949, 25, 911.

(171)- OLMER (J.), GASCARD (E.), CROS (C.) - Les troubles endocriniens au cours des cirrho-

ses. Le syndrome hépato-testiculaire.- Semaine Hôp. de Paris, 1951, 27° A., 2591.

(172)- SALTER (W.T.), KLATSKIN (G.), HUMM (F.D.) - Gynecomastie due to malnutrition. II-Endocrine studies.- Am. J. Med. Science, 1947, 213, 31.

o o

7) - AFFECTIONS NEUROLOGIQUES.

(173)- BAUER (H.G.) - Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease.- J. Clin. Endo. Met., 1954, 14, 13.

(174)- BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) et coll.- Syndrome endocrinien chez un sujet atteint d'hérédo-syphilis nerveuse.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1950, 1091.

(175)- COOPER (I.S.), HOEN (T.I.) - Gynecomastia in paraplegic males.- J. Clin. Endo., 1949, 9, 457.

(176)- COOPER (I.S.), RYNEARSON (E.H.) et coll.- The reaction of spinal cord disease to gynecomastia and testicular atrophy.- Proc. Staff. Meet. Mayo-Clinic, 1950, 25, 320.

(177)- COOPER (I.S.), RYNEARSON (E.H.) et coll.- Metabolic consequence of spinal cord injury.- J. Clin. Endo., 1950, 10, 858.

(178)- COUJARD (R.) - Le facteur nerveux périphérique

et ses incidences sur la spermatogenèse.- La Fonction spermatogénétique du testicule, Masson, édit., 1958, 91.

(179)- GROSSIORD (A.), BAULIEU (E.) - Gynécomasties et affections neurologiques.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1952, 624.

(180)- PLANANSKY (K.), PILAR (S.), SELBACH (G.) - Spinal cord lesion with hypogonadism an gynecomastia.- J. Clin. Endo. Met., 1956, 16, 1607.

(181)- SOULAIRAC (A.), SOULAIRAC (M.L.) - Sur le rôle du système nerveux central dans le contrôle de la fonction spermatogénétique.- La Fonction spermatogénétique du testicule humain, Masson, édit., 1958, 73.

(182)- SOULAIRAC (A.), SOULAIRAC (M.L.) - Action des gonadotrophines chorioniques et de la testostérone sur le comportement sexuel et le tractus génital du rat mâle porteur de lésions hypothalamiques postérieures.- Ann. Endo., 1959, 20, 137.

(183)- SOULAIRAC (A.), SOULAIRAC (M.L.) - Effet de l'administration chronique de réserpine sur la fonction génitale mâle.- Presse Méd., 1962, 70, 950.

(184)- VAGUE (J.), BERNARD (P.) et coll.- Notes sur les relations entre les lésions testiculaires et les lésions nerveuses centrales.- Ann. Endo., 1958, 19, 572.

(185)- VAGUE (J.), SIMONIN (R.) et coll.- Atrophie

cérébrale et dégénérescence spermatique.- Ann. Endo., 1962, 22, 340.

o o

8) - AFFECTIONS THORACIQUES.

(186)- BARIETY (M.), COURY (C.) - L'ostéopathie hypertrophiante pneumique et les dysacromélies d'origine thoracique.- Semaine des Hôp. de Paris, 1950, 26° A, 1681.

(187)- BLOOM (W.) - Pituitary complications in hypertrophic pulmonary osteo-arthropathy.- Ann. Int. Med., 1948, 29, 361.

(188)- BOULARD (C.), PORTIER (A.) et coll.- Gynécomastie, hippocratisme digital et maladie polykystique du poumon.- Algérie Méd., 1951, 55° A, 1041.

(189)- CHAULET (P.) - Contribution à l'étude de l'association "cancer bronchique primitif, gynécomastie et périostite des os longs".- Thèse Paris, 1957.

(190)- HARDY (J.D.) - Gynecomastia associated with lung cancer.- J.A.M.A., 1960, 173, 1462.

(191)- HUGUENIN (R.), FAUVET (J.) et coll.- Le syndrome "cancer broncho-pulmonaire, périostite des os longs, gynécomastie".- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1954, 70° A, 987.

(192)- ROUJEAU (J.) - Les gynécomasties pulmonaires.-

Rev. de Tuberculose et de Pneumologie, 1960, 24, 292.

(193)- THIBAULT (P.) - Gynécomasties et affections thoraciques.- Presse Méd., 1959, 67, 1460.

o o

9) - HYPERTHYROÏDIE.

(194)- BAUER (F.K.), GOODWIN (W.E.) - Acne and gynecomastia following I_{131} therapy for hyperthyroidism.- J. Clin. Endo. Met., 1951, 11, 1574.

(195)- BERSON (S.A.), SCHREIBER (S.S.) - Gynecomastia and hyperthyroïdism.- J. Clin. Endo. Met., 1953, 13, 1126.

(196)- STARR (P.) - Gynecomastia during hyperthyroïdism.- J.A.M.A., 1935, 104, 1988.

o o

10) - CAUSES DIVERSES ET GYNECOMASTIES ISOLEES.

(197)- APERT (H.E.), DECLETY (M.) - Gynécomastie unilatérale à la suite d'un trauma des bourses.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1918,1091.

(198)- DECOURT (J.), JAYLE (M.F.) - Présence de stéroïdes glycuronides insolubles dans l'acétone dans les urines de certains hommes adultes at-

teints de gynécomastie ou d'inversion de l'instinct sexuel.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1948, 806.

(199)- LEDERER (J.), DAVIS - Gynécomastie avec excès de 17 C.S. urinaires. Guérison par la distillerie. Hyperthyroïdie consécutive.- Ann. Endo., 1950, 11, 186.

(200)- LIEVRE (J.A.), CAMUS (J.P.) et coll.- Dermatomyosite récurrente chez un sujet atteint d'acrocéphalie et de gynécomastie.- Rev. Rhum., 1961, 28° A., 303.

(201)- MANN (L.T.) - Enlargment of the breast after prostatectomy .- Am. J. Surgery, 1928, 4, 549.

o o

11) - FORMES CLINIQUES SELON L'AGE.

(202)- BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (W.R.) et coll.- Gynecomastia and stromal hyalinisation in a young boy.- A.M.A. J. Disease Child., 1957, 94, 454.

(203)- HELLER (C.G.), MYERS (G.B.) - The male climacteric;its symptomatology, diagnosis and treatment.- J.A.M.A., 1944, 126, 472.

(204)- NATHANSON (I.T.) - Studies on the etiology of human breast disease urinary excretion of F. S.H., estrogens, and 17 C.S. in adolescent mastitis of male.- J. Clin. Endo., 1942, 2, 311.

(205)- NYDICK (M.), BUSTOS (J.) et coll.- Gynecomastia in adolescent boys.- J.A.M.A., 1961, 178, 449.

(206)- PERRIN (E.V.), ANDERSEN (D.H.) - A.M.A. J. Diseases Child., 1959, 98, 106/626.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 17

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA GLANDE MAMMAIRE DANS L'ESPECE HUMAINE 19

A)- ANATOMIE ET HISTOLOGIE 19

B)- DEVELOPPEMENT NORMAL DES GLANDES MAMMAIRES 21

CHAPITRE II : DETERMINISME DE LA CROISSANCE MAMMAIRE CHEZ L'ANIMAL 25

A)- ACTION DES FACTEURS ENDOCRINIENS PERIPHERIQUES CHEZ LES ANIMAUX AYANT UNE HYPOPHYSE INTACTE 26

B)- ACTION DES FACTEURS MAMMOTROPES EN L'ABSENCE D'HYPOPHYSE 34

C)- ACTION MAMMOTROPE DES HORMONES HYPOPHYSAIRES 35

D)- MODE D'ACTION DES HORMONES MAMMOTROPES 41

E)- RÔLE DU SYSTEME NERVEUX 42

F)- CONCLUSIONS 42

Page

CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES GYNECOMASTIES 45

A)- LES PRINCIPAUX ELEMENTS DU TABLEAU CLINIQUE 45

B)- L'EVOLUTION 47

C)- LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 48

D)- L'ASPECT HISTOLOGIQUE 49

CHAPITRE IV : ETUDE ETIOLOGIQUE : SELON LES CIRCONSTANCES PATHOLOGIQUES 51

GROUPE I (A) : LES CAUSES EXOGENES..... 54

GROUPE I (B) : LES TUMEURS ENDOCRINIENNES 65

GROUPE II (A) : LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE TESTICULAIRE 79

GROUPE II (B) : LES TROUBLES NUTRITIONNELS 100

GROUPE II (C) : LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES 111

GROUPE II (D) : LES AFFECTIONS ENDOTHORACIQUES 118

GROUPE II (E) : LES HYPERTHYROIDIES 125

GROUPE III :

A)- Endocrinopathies 129

B)- Les traumatismes de la région mammaire 130

Page

C)- Lésions des organes génitaux sans hypogonadisme certain 131

D)- Affections diverses 135

E)- Les gynécomasties apparemment isolées 136

CHAPITRE V : ETUDE ETIOLOGIQUE SELON L'AGE 139

A)- LES GYNECOMASTIES DE L'ADOLESCENCE .. 140

I- Etude statistique de 89 observations 141

II- Etude étiologique 153

III- Conclusions 169

B)- LES GYNECOMASTIES DES ENFANTS 175

C)- LES GYNECOMASTIES DE L'ANDROPAUSE ... 177

CHAPITRE VI : DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE 179

CHAPITRE VII : TRAITEMENT 183

CHAPITRE VIII : PATHOGENIE 187

CONCLUSIONS 195

BIBLIOGRAPHIE 199